

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**TESIS DOCTORAL**

**Modelo predictivo de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer renal no metastásico tratado con nefrectomía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Adrián Husillos Alonso**

Directores

**Felipe Herranz Amo**  
**Carlos Hernández Fernández**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en:  
CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**Departamento de Cirugía**



**MODELO PREDICTIVO DE RECIDIVA TUMORAL EN LOS  
PACIENTES CON CÁNCER RENAL NO METASTÁSICO  
TRATADO CON NEFRECTOMÍA**

**TESIS DOCTORAL**

**D. Adrián Husillos Alonso**

**Directores: Dr. D. Felipe Herranz Amo**

**Dr. D. Carlos Hernández Fernández**

**Madrid, 2016**





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<i>Adrián Husillos Alonso</i>
<b>Título de la Tesis</b>	<i>Modelo predictivo de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer renal no metastásico tratados con nefrectomía</i>
<b>Facultad o Centro</b>	<i>Medicina</i>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<i>Felipe Bernardo Herranz Amo</i>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<i>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. c/Dr. Esquerdo 52. Madrid 28007</i>
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	<i>04132275a</i>
<b>e-mail</b>	<i>felipeherranz@telefonica.net</i>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>		<b>X</b>		
<b>Definición Objetivos</b>	<b>X</b>			
<b>Metodología</b>	<b>X</b>			
<b>Relevancia Resultados</b>	<b>X</b>			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	<b>X</b>			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*En este trabajo retrospectivo mediante un análisis multivariante se identifican las variables pronósticas independientes patológicas de recidiva tumoral y se construyen 3 modelos predictivos, a los 3, 5 y 8 años, de recidiva tumoral.*

*La hipótesis de trabajo está bien especificada. El objetivo principal y los objetivos secundarios están formulados de forma clara y concisa.*

*La metodología utilizada para responder a los objetivos es totalmente correcta. La base de datos se transforma en 3 estudios de cohortes para el cálculo de los modelos predictivos. Para el análisis univariante y multivariante se ha utilizado la regresión logística binaria y, para la obtención de los modelos predictivos se ha utilizado la función logística. El trabajo es fácilmente reproducible por otros investigadores. Los resultados se presentan de forma adecuada y se justifican en base a las variables analizadas, respondiendo de forma clara a los objetivos planteados. Los resultados podrían ser utilizados por el servicio de urología mediante la implementación de una aplicación informática para predecir de forma individual el riesgo de recidiva, pudiéndose realizar en función del riesgo un esquema de seguimiento individualizado de cada paciente.*

*Las conclusiones son claras y concisas, respondiendo con exactitud a los objetivos planteados.*

*En resumen, este trabajo científico reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral. La hipótesis y los objetivos se han formulado de forma clara. El trabajo es riguroso y está bien redactado, utilizando un estilo*



***adecuado. Los resultados están expuestos con claridad. El apartado de bibliografía está bien documentado, incluyendo referencias actualizadas y su redacción se ajusta a las normas internacionales.***

*Madrid, a 31 de Julio de 2015*

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom, characteristic of the signature of Dr. D. Felipe Bernardo Herranz Amo.

***Fdo.: Dr. D. Felipe Bernardo Herranz Amo***

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Adrian Husillos Alonso
Título de la Tesis	Modelo predictivo de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer renal no metastásico tratados con nefrectomía
Facultad o Centro	Facultad de Medicina

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Carlos Hernández Fernández
Centro al que pertenece y dirección	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
D.N.I./Pasaporte	3420976 W
e-mail	carlos.hernandez@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología	X			
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*La tesis cumple con los objetivos definidos en la hipótesis de trabajo, la metodología seguida así como la obtención de datos y el análisis estadísticos de los mismos es correcto.*

*La discusión y las referencias bibliográficas son exhaustivas y las conclusiones finales aportan un mejor conocimiento en cuanto a mejorar la atención de los pacientes diagnosticados de cáncer renal no metastásico.*

*Por todo ello la Tesis tiene calidad suficiente para ser defendida por el doctorando en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense*

Madrid, a28-09-2015

Fdo.:Dtr. Carlos Hernández

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral*



**If you have men who will only come if they know there is a good  
road, I don't want them. I want men who will come if there is no  
road at all.**

**David Livingstone**

**Facing it — always facing it — that's the way to get through.**

**Joseph Conrad, *Typhoon*, chap. 5**

**It is not down on any map; true places never are.**

**Herman Melville, *Moby-Dick; or, The Whale***



**A mis padres**



## AGRADECIMIENTOS

Uno no sabe el ingente trabajo al que se enfrenta cuando inicia la andadura de realizar un proyecto de tesis doctoral. Largos han sido estos años desde que dibujé apenas un esbozo de lo que ha resultado ser este trabajo, en mi tercer año de residencia.

Sin embargo, el camino hasta llegar aquí comienza mucho antes.

Por ello quiero agradecer a mi familia, en primer lugar, su apoyo, su sacrificio, su entrega y su confianza en mí:

A mis padres, gracias por darme la vida, la confianza, el cariño y la motivación para luchar por mis sueños. Ellos son los artífices de los que soy y un ejemplo de vida.

A mi hermano Eduardo, gracias por tu alegría, tu fidelidad y por haber sabido salvar los obstáculos que la vida ha ido poniendo en tu camino.

A mis abuelos (María, Marcelino, Petra y Ángel), gracias por la felicidad que me habéis dado con vuestro amor.

A mis tíos Jesús y Adela, gracias por haber sido mis sextos abuelos.

A mis tíos y primos, gracias por ser como mis segundos padres y hermanos.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a Natalia, mi compañera, amiga, confidente. Gracias por tu amor, tu confianza ciega, por hacer que nuestros éxitos sean de los dos. Sin tu ayuda no habría podido finalizar esta tesis, ni muchos otros proyectos de mi vida. Gracias por estar siempre a mi lado y por intentar lograr tus sueños junto a mí.

En tercer lugar, deseo agradecer a mis amigos de Miranda de Ebro (Rubén Barredo, Rubén Sastre, Víctor, Gonzalo y Diego) el haber compartido tantas experiencias y amistad.

En cuarto lugar, qué puedo decir del “Gistau Team” (Alfonso, Sergio, Eduardo, Noelia, Rosana, Elena, Tania, Emma, Ana, Judith; que luego se hizo mayor con Pas,



Lali, Bárbara, Omar, Isaac, Txerra, Rubén y Natalia): en la Gistau hemos pasado nuestros mejores años. Sois más que amigos para mí. A pesar de estar repartidos por medio mundo, cuando estamos juntos parece que el tiempo no ha pasado. Espero que alguno volváis a vivir en Madrid en un futuro...

En quinto lugar, gracias a mis amigos de la Facultad de Medicina de la UAM (Luis, Cristina Igualada, Cristina Alonso, Nadia, Sara, Daniel, Mireya, Vanesa) por los buenos momentos fuera y dentro de la Facultad, nuestros viajes y ser una familia para mí en Madrid. A ver si recuperamos el espíritu mochilero que sé que lleváis dentro.

En sexto lugar, gracias a mis amigos del Cajal (Mecha, Àngel Gómez, Jose, Ángel Trueba, Diego, Fran, Zaira, Julián, Merce, Jaime, Ana, David, Laura). Gracias por acogernos a Natalia y a mí, por vuestro apoyo y amistad. Os admiro por dedicaros a la ciencia en estos momentos y en nuestro país, sois un ejemplo de lucha y determinación.

En séptimo lugar, gracias a mis amigos de la residencia en el Marañón (Juan Tabares, Esther, Javier, Juan Aragón, Daniel, Igor). Hemos compartido muchas horas, desvelos, alegrías, tristezas, preocupaciones: una vida comprimida en cinco años. Me habéis hecho mejor persona y vuestro apoyo ha sido fundamental.

En octavo lugar, quiero agradecer al Servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón (adjuntos, residentes, personal de enfermería, secretarías) el haberme formado como urólogo y como persona. Agradecer en especial al Dr. Carlos Hernández su apoyo y generosidad en mis proyectos, al Dr. Gregorio Escribano el haberme transmitido su entusiasmo por la urología y la cirugía, y al resto de los adjuntos, agradecerles su paciencia, amistad y ayuda.

En noveno lugar, quiero agradecer al Dr. Felipe Herranz su fuerza inquebrantable, su pasión por la urología, la ciencia, la cirugía y el conocimiento. Gracias por haberme enseñado a pensar de forma científica, por no rendirte en la elaboración de esta tesis. Si existe una persona a quien tengo que agradecer que este proyecto haya llegado a buen puerto, es a él.

En décimo lugar, gracias al Servicio de Urología de la Fundación Jiménez Díaz por su generosidad y ayuda, ya que con este proyecto, a buen seguro les he robado horas de trabajo.

En undécimo lugar, gracias al Servicio de Urología del Hospital Universitario Infanta Elena (Manuel, Eduardo, Carlos, Paula, Raquel y Toño) por haberme permitido crecer como urólogo y como persona. Gracias a Manuel por su generosidad en el trabajo y ser nuestro salvavidas. Gracias a Eduardo por ser mi compañero de fatigas, mi amigo, por saber reconducir mi entusiasmo a veces excesivo y proponerme retos cada día. Gracias a Carlos por su ayuda, ser un trabajador infatigable y un ejemplo de integridad y compañerismo. A Paula, agradecerle su sonrisa de cada mañana, su alegría en el trabajo y su innata disposición para la ayuda. Gracias a Raquel por su dedicación, su entusiasmo e insuflarnos aire al final de cada semana. Gracias a Toño por ser uno más desde el principio, su serenidad y saber hacer.

Finalmente, agradecer su ayuda a todas las personas con las que he compartido tiempo de mi vida y que ahora caminamos por senderos diferentes.



On the corner of main street  
Just tryin' to keep it in line  
You say you wanna move on and  
You say I'm falling behind

Can you read my mind?  
Can you read my mind?

I never really gave up on  
Breakin' out of this two-star town  
I got the green light  
I got a little fight  
I'm gonna turn this thing around

Can you read my mind?  
Can you read my mind?

The good old days, the honest man;  
The restless heart, the Promised Land  
A subtle kiss that no one sees;  
A broken wrist and a big trapeze

Oh well I don't mind, if you don't mind  
'Cause I don't shine if you don't shine  
Before you go, can you read my mind?

It's funny how you just break down  
Waitin' on some sign  
I pull up to the front of your driveway  
With magic soakin' my spine

Can you read my mind?  
Can you read my mind?

The teenage queen, the loaded gun;  
The drop dead dream, the Chosen One  
A southern drawl, a world unseen;  
A city wall and a trampoline

Oh well I don't mind, if you don't mind  
'Cause I don't shine if you don't shine  
Before you jump  
Tell me what you find when you read my mind

Slippin' in my faith until I fall  
You never returned that call  
Woman, open the door, don't let it sting  
I wanna breathe that fire again

She said I don't mind, if you don't mind  
'Cause I don't shine if you don't shine

Put your back on me  
Put your back on me  
Put your back on me

The stars are blazing like rebel diamonds cut out of the sun  
When you read my mind

The killers; Read my mind, en el álbum Sam's Town



## **ABREVIATURAS**

CCR: Carcinoma de células renales.

IMC: Índice de masa corporal.

HTA: Hipertensión arterial.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

DM: Diabetes mellitus.

SNC: Sistema nervioso central.

VHL: von Hippel-Lindau

HIF- $\alpha$ : Factor inducible por hypoxia alfa.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

PDGF- $\beta$ : Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

TGF: Factor transformador del crecimiento.

EPO: Eritropoyetina.

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos.

FH: Fumarato hidratasa.

mTORC1: Mammalian target of rapamycin complex 1.

RAPTOR: Regulatory-associated protein of mTOR.

RICTOR: Rapamycin-insensitive companion of mTOR.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

RASSF1: Ras association domain family member 1.

MMP2: Metaloproteasa de matriz extracelular 2.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

CCRC: Carcinoma renal de células claras.

CCRp: Carcinoma renal papilar.

CCRCr: Carcinoma cromóforo de células renales.

CRQM: Carcinoma renal quístico multilocular.

GFR: Índice de filtrado glomerular.

VSG: Velocidad de sedimentación.

Hb: Hemoglobina.

FA: Fosfatasa alcalina.

LDH: Lactato deshidrogenada.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

TAC: Tomografía axial computerizada.

angio-TAC: Angiografía mediante TAC con contraste.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

UH: Unidades Hounsfield.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

UICC : Union Internationale contre le Cancer.

AJCC : American Joint Comitee on Cancer.

TNM: Tumor nodes mestatases.

SEER: Surveillance, epidemiology and end results program.

NR: Nefrectomía radical.

NP: Nefrectomía parcial.

ARF: Ablación renal por radiofrecuencia.

UCAI: Ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

DCM: Database Consortium Model.

ISUP: International Society of Urological Pathology.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

UCLA: Universidad de California.

UISS: University of California Los Angeles Integrated Staging System.

SSIGN: Stage, size, grade, and necrosis.

ASA: American Society of Anesthesiologist.

PCR: Proteína C reactiva.

GGT: Gamma Glutamyltransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa.

GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética.

ALT: Alanino aminotransferasa.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

AUC: Área bajo la curva.

SLR: Supervivencia libre de recidiva.

SCE: Supervivencia cancer-específica.

AEU: Asociación Española de Urología.

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

OR: Riesgo relativo.

NIS: Nationwide Inpatient Sample.

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

PAK4: p21-Activated kinase 4.





## INDICE

PORTADILLA	I
INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS	III
AGRADECIMIENTOS	VII
ABREVIATURAS	XVII
ÍNDICE	XXI
ÍNDICE DE TABLAS	XXIX
ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS	XXXIII
RESUMEN	XXXV
ABSTRACT	XLVII
1- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- DEFINICIÓN	3
1.2. - EPIDEMIOLOGÍA	3
1.2.1.- Incidencia y tendencias temporales	3
1.2.2.- Mortalidad	3
1.2.3.- Situación actual de España	4
1.3.- ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	5
1.3.1.- Factores demográficos: edad, sexo y raza	5
1.3.2.- Factores relacionados con el estilo de vida/comorbilidad	6
1.3.2.1.- Tabaco	6
1.3.2.2.- Obesidad	6
1.3.2.3.- Hipertensión arterial	6
1.3.2.4.- Enfermedad renal quística adquirida	6
1.3.2.5.- Diabetes mellitus tipo 2 (DM)	7
1.3.2.6.- Infección urinaria	7
1.3.3.- Factores dietéticos y nutricionales	7
1.3.4.- Factores ocupacionales	8
1.3.5.- Factores genéticos	9
1.3.5.1.- Gen VHL (Von Hippel Lindau): la vía de los factores inducibles por hipoxia en el CCR de células renales y el Síndrome de von Hippel-Lindau	9

1.3.5.2.- La vía del MET (mesenchymal-epithelial transition) y el CCR papilar	10
1.3.5.3.- El gen de la fumarato hidratasa (FH) y el CCR asociado a la leiomiomatosis familiar hereditaria	11
1.3.5.4.- El gen de la foliculina y el Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	11
1.3.5.5.- La vía del fosfatidilinositol-3-quinasa/Akt	11
1.3.5.6.- La vía m-TOR	11
1.3.5.1.7.- Cambios epigenéticos	12
1.4.- CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES RENALES	12
1.4.1.- Carcinoma renal de células claras (CCRc)	12
1.4.2.- Cacinoma renal papilar (CCRp)	14
1.4.3.- Carcinoma cromóforo de células renales (CCRcr)	15
1.4.4.- Carcinoma de los conductos colectores de Bellini	15
1.4.5.- Carcinoma Medular	15
1.4.6.- Carcinoma renal quístico multilocular (CRQM)	16
1.4.7.- Carcinoma renal mucinoso y de células fusiformes	16
1.4.8.- Carcinoma de células renales inclasificable	17
1.4.9.- Diferenciación sarcomatoide	17
1.5.- PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR	17
1.6.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CCR	17
1.6.1.- Evaluación clínica	17
1.6.2.- Evaluación radiológica	18
1.6.3.- Otras pruebas complementarias	20
1.6.4.- Biopsia renal	20
1.6.5.- Clasificación y Estadificación del CCR	21
1.7. TRATAMIENTO DEL CCR	22
1.7.1.- CCR localizado/localmente avanzado	24
1.7.1.1.- Cirugía frente a no cirugía	24

1.7.1.2.- Nefrectomía parcial frente a nefrectomía radical	24
1.7.1.3.- Nefrectomía radical	25
1.7.1.4.- Procedimientos asociados a la cirugía	26
1.7.1.4.1.- Suprarrenalectomía	26
1.7.1.4.2.- Linfadenectomía	26
1.7.1.4.3.- Embolización	26
1.7.1.5.- Conclusiones	27
1.7.1.6.- Abordajes terapéuticos alternativos a la cirugía	27
1.7.1.6.1.- Vigilancia	27
1.7.1.6.2.- Técnicas ablativas percutáneas	27
1.7.1.7.- Tratamiento adyuvante	28
1.7.1.7.1.- Adyuvancia con citoquinas	28
1.7.7.2.- Vacunas antitumorales en adyuvancia	28
1.7.1.7.3.- Ensayos clínicos en marcha con terapias diana	28
1.7.2.- Tratamiento del CCR metastático	31
1.7.2.1.- Nefrectomía citorreductora en CCR metastático	31
1.7.2.2.- Cirugía de las metástasis	31
1.7.2.3.- Radioterapia en el tratamiento de las metástasis	32
1.7.2.4.- Tratamiento sistémico	32
1.7.2.4.1.- Interferon-alfa e Interleukina-2	32
1.7.2.4.2.- Terapias Diana	32
1.8.- Factores pronósticos	36
1.9.- Modelos predictivos y nomogramas en CCR localizado	37
1.9.1.- Modelos predictivos prenefrectomía	38
1.9.2.- Nomogramas predictivos de recidiva postnefrectomía	38
1.9.3.- Nomogramas predictivos de supervivencia cáncer específica	40
1.10.- Nomogramas predictivos de supervivencia cáncer específica aplicables a pacientes en cualquier estadio tumoral tratados con nefrectomía	40

2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
HIPÓTESIS	47
OBJETIVOS	49
2.1 - Objetivo principal	49
2.2 - Objetivos secundarios	49
3- MATERIAL Y MÉTODO	51
3.1 – Periodo de estudio	53
3.2 – Obtención de los datos	53
3.3 – Población del estudio	53
3.4 – Descripción de las variables estudiadas	53
3.4.1 – Variables demográficas	53
3.4.2 – Manifestaciones clínicas	55
3.4.3 – Variables analíticas recogidas	56
3.4.4 – Pruebas diagnosticas realizadas	56
3.4.5 – Características clínicas del tumor	57
3.4.6 – Tratamiento quirúrgico realizado	57
3.4.7 – Complicaciones postquirúrgicas	57
3.4.8 – Variables anatomo-patológicas	58
3.4.9 – Seguimiento y evolución	59
3.5 – Confidencialidad de los datos	60
3.6 – Análisis estadístico	61
4- RESULTADOS	65
4.1 – ANÁLISIS DE LA SERIE. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	67
4.1.1 – Variables demográficas	67
4.1.1.1 – Distribución por edad	67
4.1.1.2 – Distribución por sexo	67
4.1.1.3 – Datos antropométricos	68
4.1.1.4 – Hábito tabáquico	68
4.1.1.5 – Patologías asociadas en el momento del diagnóstico	68

4.1.2 – Manifestaciones clínicas	70
4.1.3 – Variables analíticas recogidas	70
4.1.4 - Pruebas diagnosticas realizadas y características del tumor	72
4.1.4.1 – Pruebas diagnósticas realizadas	72
4.1.4.2 – Características del tumor por TAC	72
4.1.5 – Estadificación clínica	73
4.1.6 – Tratamiento quirúrgico realizado	74
4.1.7 – Complicaciones post-quirúrgicas	75
4.1.8 – Variables patológicas	75
4.1.9 – Estadificación patológica	78
4.1.10 – Seguimiento y evolución	78
4.2 – CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA	81
4.2.1 – Relación entre la forma de presentación clínica y el tamaño tumoral	81
4.2.2 - Relación entre la forma de presentación clínica y el grado tumoral	82
4.2.3 - Relación entre la forma de presentación clínica y el estadio	82
4.2.4 - Relación entre estadio clínico (cT) y el patológico (pT)	83
4.3 – EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SEGÚN QUINQUENIOS	84
4.3.1 - Evolución del número de pacientes tratados	84
4.3.2 - Evolución de la edad de los pacientes	84
4.3.3 - Evolución del tipo de diagnóstico	85
4.3.4 - Evolución del tamaño tumoral medido por TAC	86
4.3.5 - Evolución en la estadificación clínica (cT)	86
4.3.6 - Evolución en la vía de acceso al riñón	87
4.3.7 - Evolución en la técnica quirúrgica	87

4.3.8 - Evolución en el tamaño del tumor según el informe patológico	88
4.3.9 - Evolución en el grado tumoral de Fuhrman	89
4.3.10 - Evolución en el porcentaje y extensión de necrosis tumoral en el informe patológico	90
4.3.11 - Evolución en la existencia de diferenciación sarcomatoide en el informe patológico	90
4.3.12 - Evolución en la estadificación patológica (pT)	90
4.4 – RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL MEDIDO POR TAC, EL TIPO DE NEFRECTOMÍA REALIZADO Y LA INCIDENCIA DE LA RECIDIVA	91
4.5 – ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER	93
4.5.1 – Supervivencia libre de recidiva (SLR) de la serie	93
4.5.1.1 – Supervivencia libre de recidiva (SLR) según variables patológicas	94
4.5.2 – Supervivencia global	101
4.5.3 – Supervivencia cáncer - específica	102
4.5.3.1 – Supervivencia cáncer – específica según las variables patológicas	103
4.6 – CÁLCULO DEL MODELO PREDICTIVO	110
4.6.1 - Cálculo modelo predictivo de recidiva a los 3 años	112
4.6.2 - Cálculo modelo predictivo de recidiva a los 5 años	116
4.6.3 - Cálculo modelo predictivo de recidiva a los 8 años	121
4.6.4 – Comparación entre los 3 modelos predictivos	126
4.7.- CREACIÓN DE UNA TABLA DE EXCEL PARA EL CÁLCULO Y EJEMPLOS DE SU UTILIZACIÓN	127
5- DISCUSIÓN	131
5.1.- Características de la población del estudio	133
5.2.- Factores de riesgo en CCR	134

5.3.- Comorbilidad	134
5.4.- Forma de presentación clínica	135
5.5.- Tratamiento	135
5.6.- Variables patológicas	136
5.7.- Tiempo de seguimiento, recurrencia tumoral y factores predictivos de recurrencia	139
5.8.- Análisis de supervivencia	141
5.9.- Análisis multivariante de las variables patológicas	141
5.10.- Comparativa evolutiva de la presencia de las diferentes variables en los tres modelos	143
5.11.- Comparativa de nuestro modelo con las series nacionales	145
5.12.- Comparativa de nuestro modelo con otros publicados en la literatura	146
6- CONCLUSIONES	153
7- BIBLIOGRAFÍA	157





## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: Clasificación modificada de la OMS de 2004 de CCR del adulto	13
Tabla II: Clasificación de Bosniak de las lesiones renales quísticas	20
Tabla III: ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA TNM 2009	23
Tabla IV: Estudios de adyuvancia tras nefrectomía con citoquinas	29
Tabla V: Ensayos clínicos en marcha de adyuvancia a nefrectomía con fármacos diana	30
Tabla VI: Criterios pronósticos de Motzer en el CCR metastásico	33
Tabla VII: Grupos de riesgo de Heng et al (DCM)	34
Tabla VIII: Tratamiento del CCR metastático con fármacos diana según las Guías Europeas de Urología	35
Tabla IX: Modelos predictivos pre-nefrectomía en CCR localizado	39
Tabla X: Modelos predictivos de recurrencia tras nefrectomía	41
Tabla XI: Modelos predictivos de Supervivencia en paciente con CCR en cualquier estadio tratados con cirugía	42
Tabla XII: Distribución por grupos de edades	67
Tabla XIII: Distribución por sexo	67
Tabla XIV: Distribución por grupos peso	68
Tabla XV: Distribución por hábito tabáquico	68
Tabla XVI: Distribución por patología previa	69
Tabla XVII: Distribución por sistema afectado por patología previa	69
Tabla XVIII: Neoplasias previas por sexo	69
Tabla XIX: Índice de comorbilidad de Charlson agrupado	70
Tabla XX: Clasificación según la American Society of Anesthesiologist	70
Tabla XXI: Distribución de las alteraciones analíticas encontradas	71
Tabla XXII: Clasificación según tamaño tumoral medido por TAC	72
Tabla XXIII: Lateralidad de la neoformación	72
Tabla XXIV: Localización de la neoformación	73
Tabla XXV: Estadificación clínica	73

Tabla XXVI: Estadificación clínica según TNM – 2009	74
Tabla XXVII: Vía de acceso quirúrgica	74
Tabla XXVIII: Técnica quirúrgica realizada	75
Tabla XXIX: Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo	75
Tabla XXX: Variedades histológicas de las neoplasias extirpadas	76
Tabla XXXI: Grados de Furhman	76
Tabla XXXII: Otras hallazgos patológicos	77
Tabla XXXIII: Estadificación patológica según TNM – 2009	78
Tabla XXXIV: Localización de la recidiva según técnica quirúrgica	79
Tabla XXXV: Tipo de tratamiento en los pacientes M+ y su respuesta (RECIST)	80
Tabla XXXVI: Situación al final del estudio	80
Tabla XXXVII: Relación tamaño tumoral (TAC) y tipo de diagnóstico	81
Tabla XXXVIII: Relación grupos de tamaño tumoral (TAC) y tipo de diagnóstico	81
Tabla XXXIX: Relación tamaño tumoral en TAC con informe AP	82
Tabla XL: Relación grados de Furhman y tipo de diagnóstico	82
Tabla XLI: Relación estadio clínico (cT) y tipo de diagnóstico	83
Tabla XLII: Relación entre el estadio clínico (cT) y el patológico (pT)	83
Tabla XLIII: Evolución de la edad de los pacientes según el tiempo	85
Tabla XLIV: Evolución del tamaño tumoral medido por TAC según el tiempo	86
Tabla XLV: Evolución del tamaño tumoral en el informe AP según el tiempo	88
Tabla XLVI: Evolución del tamaño tumoral en el informe AP según el tiempo	89
Tabla XLVII: Relación entre el tamaño tumoral (TAC) y el tipo de nefrectomía	91
Tabla XLVIII: Relación entre el tamaño tumoral, el tipo de cirugía y la recidiva	92
Tabla XLIX: Relación entre el seguimiento y el tipo de nefrectomía en pacientes con tumores $\leq 7$ cm	92
Tabla L: Relación entre los tumores $\leq 7$ cm, el tipo de cirugía y la recidiva	93
Tabla LI : Supervivencia Libre de Recidiva (SLR)	93

Tabla LII : Supervivencia Libre de Recidiva (SLR)	94
Tabla LIII : Supervivencia Global por años	102
Tabla LIV : Supervivencia Cáncer – Específica por años	102
Tabla LV : Supervivencia Cáncer Específica (SCE)	103
Tabla LVI : Relación según las variedades histológicas	110
Tabla LVII : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 3 años	112
Tabla LVIII : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 3 años	114
Tabla LIX : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 5 años	117
Tabla LX : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 5 años	119
Tabla LXI : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 8 años	122
Tabla LXII : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 8 años	124
Tabla LXIII: Comparación del Ods Ratio (OR) entre los 3 modelos predictivos	126
Tabla LXIV: Comparación entre los 3 modelos predictivos	127
Tabla LXV: Comparativa de los diferentes modelos predictivos disponibles con el del presente estudio	148



## ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

Gráfico 1 – Incidencia y mortalidad del CCR estandarizada por edad y sexo	4
Gráfico 2 – Número de pacientes tratados por periodos de tiempo (quinquenios)	84
Gráfico 3 – Porcentaje de pacientes según el tipo de diagnóstico por periodos de tiempo (quinquenios)	85
Gráfico 4 – Porcentaje de pacientes según el estadio clínico (cT) por periodos de tiempo (quinquenios)	86
Gráfico 5 – Porcentaje de pacientes según la vía de abordaje al riñón por periodos de tiempo (quinquenios)	87
Gráfico 6 – Porcentaje de pacientes según la técnica quirúrgica realizada por periodos de tiempo (quinquenios)	88
Gráfico 7 – Porcentaje de pacientes según el grado de Fuhrman por periodos de tiempo (quinquenios)	89
Gráfico 8 – Porcentaje de pacientes con necrosis histológica por periodos de tiempo (quinquenios)	90
Gráfico 9 – Porcentaje de pacientes según estadio patológico (pT) por periodos de tiempo (quinquenios)	91
Gráfico 10 – Supervivencia libre de recidiva	94
Gráfico 11 – SLR según la histología de la pieza quirúrgica	96
Gráfico 12 – SLR según el grado nuclear de Fuhrman	96
Gráfico 13 – SLR según la diferenciación sarcomatoide en la pieza quirúrgica	97
Gráfico 14 – SLR la existencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica	97
Gráfico 15 – SLR según el estadio pTumor de la pieza quirúrgica	98
Gráfico 16 – SLR según el estadio pNódulo de la pieza quirúrgica	98
Gráfico 17 – SLR según el estadio de la pieza quirúrgica	99
Gráfico 18 – SLR según el tamaño tumoral en el informe patológico	99
Gráfico 19 – SLR según el estado de los márgenes quirúrgicos de resección	100
Gráfico 20 – SLR según la infiltración vascular en la pieza quirúrgica	100
Gráfico 21 – SLR según la multifocalidad tumoral en la pieza quirúrgica	101

Gráfico 22 – Supervivencia global de la serie	101
Gráfico 23 – Supervivencia cáncer - específica de la serie	102
Gráfico 24 – Supervivencia cáncer específica según la variedad histológica en la pieza quirúrgica	105
Gráfico 25 – Supervivencia cáncer específica según el grado de Fuhrman en la pieza quirúrgica	105
Gráfico 26 – Supervivencia cáncer específica según la existencia de diferenciación sarcomatoide en la pieza quirúrgica	106
Gráfico 27 – Supervivencia cáncer específica según la existencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica	106
Gráfico 28 – Supervivencia cáncer específica según el estadio tumoral (pT) en la pieza quirúrgica	107
Gráfico 29 – Supervivencia cáncer específica según el estadio tumoral (pN) en la pieza quirúrgica	107
Gráfico 30 – Supervivencia cáncer específica según el estadio patológico en la pieza quirúrgica	108
Gráfico 31 – Supervivencia cáncer específica según el tamaño tumoral en la pieza quirúrgica	108
Gráfico 32 – Supervivencia cáncer específica según el estado del margen de resección en la pieza quirúrgica	109
Gráfico 33 – Supervivencia cáncer específica según la infiltración vascular en la pieza quirúrgica	109
Gráfico 34 – Supervivencia cáncer específica según la multifocalidad tumoral en la pieza quirúrgica	110
Gráfico 35 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 3 años	116
Gráfico 36 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 5 años	121
Gráfico 37 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 8 años	125
Figura 38 – Hoja de cálculo	128
Figura 39 – Ejemplos de cálculo de probabilidades según el modelo predictivo	129

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es la 13<sup>o</sup> neoplasia en frecuencia a nivel mundial. En los casos con enfermedad localizada y localmente avanzado (estadios I/II y T3,T4,N0M0 según la clasificación TNM del año 2009, respectivamente), la cirugía constituye el único tratamiento existente con intención curativa.

El tratamiento quirúrgico incluye todas sus variantes: la nefrectomía radical, la nefrectomía parcial y la tumorectomía; así como las diferentes vías de abordaje (abierta, laparoscópica y robótica). A pesar del tratamiento quirúrgico adecuado, entre un 20-40% de los pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico experimentarán una recurrencia a lo largo del seguimiento.

Existen una serie de factores pronósticos de recurrencia establecidos, que agrupan variables anatómicas, histológicas, clínicas y moleculares.

El conocimiento de estos factores predictivos ha permitido crear modelos predictivos tanto en el CCR metastásico como en el CCR localizado. En el caso del CCR localizado, los modelos predictivos desarrollados nos permiten predecir la supervivencia global, la supervivencia cancer-específica y la recurrencia tumoral, tanto pre como postnefrectomía. Sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria es escaso.

Con la aparición de las nuevas terapias diana (sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus y bevacizumab), el horizonte pronóstico y las posibilidades de tratamiento para los pacientes que experimentan una recurrencia ha cambiado radicalmente.

Existen 5 ensayos clínicos en marcha para establecer la ventaja terapéutica aportada por estos fármacos en régimen de adyuvancia tras la nefrectomía en los pacientes con alto riesgo de recurrencia.



En este contexto terapéutico, la creación de herramientas que nos permitan estratificar a los pacientes con CCR localizado tratado con cirugía en grupos de riesgo, podría suponer un cambio en nuestra práctica clínica, sobre todo en tres áreas: el seguimiento, una información personalizada a cada paciente del pronóstico de su enfermedad y la valoración de un tratamiento sistémico adyuvante.

El objetivo de nuestro trabajo es elaborar un modelo predictivo de recidiva a los 3, 5 y 8 años, basándonos en las variables patológicas postcirugía en los pacientes con CCR tratados con nefrectomía.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Hemos realizado un análisis retrospectivo de los casos de CCR tratados con nefrectomía radical/parcial entre los años 1989-2009 (21 años), en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Se identificaron 734 casos. Se recogieron las siguientes variables patológicas: variedad histológica (células claras, cromóforo, papilar), grado de Fuhrman, diferenciación sarcomatoide, necrosis tumoral (aislada/extensa), pT, pN, tamaño, márgenes quirúrgicos, invasión vascular y multifocalidad.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, porcentaje, etc.).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia en función de las variables clínicas o patológicas. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de long-rank. La significación estadística se consideró cuando existió una  $p < 0,05$ .

Para el cálculo del modelo predictivo de recidiva se han eliminado los pacientes que presentaban metástasis en el momento del diagnóstico y se ha procedido a realizar un corte transversal en la base de datos a los 3, 5 y 8 años. Por lo tanto, la base de datos la hemos convertido en un estudio de 3 cohortes. De tal forma que solo se evalúan los pacientes que han presentado recidiva a los 3, 5 u 8 años y los que no han presentado recidiva y que tienen un seguimiento superior a los 3, 5 u 8 años. Los pacientes que presentaron recidiva después de los 3 años en el corte transversal de los 3 años se contabilizaron como que no han tenido recidiva, y de la misma forma a los 5 y 8 años.

Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística binaria para identificar primero las variables predictoras y posteriormente las variables predictoras independientes. Las variables significativas y las que presentaron una tendencia a la significación ( $p < 0,1$ ) se incluyeron en el análisis multivariante.

Se calculó la probabilidad individual de la aparición de la recidiva a los 3, 5 y 8 años según la ecuación general (función logística):

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

Dónde:

- **Y** es la variable dependiente (recidiva bioquímica si).
- **X1, X2, X3, ..., Xk** son las variables independientes identificadas.
- **$\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$**  son los parámetros del modelo.
- **exp** es la función exponencial simplificada. Corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis. El número **e** es la constante de Euler base de los logaritmos neperianos cuyo valor en milésimas es de 2,718.

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*. La calibración (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calculó mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. La discriminación es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no.

El test de Hosmer-Lemeshow, consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento, y en cada una de las categorías se comparan los valores observados y los predichos, tanto para los que tienen el resultado explorado como para los que no lo tienen. Si el test de la Chi cuadrado no muestra significación estadística indicará que existe una elevada coincidencia entre observados y esperados y, por lo tanto, existirá un “*buen ajuste*” del modelo.

La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global, así como con la construcción de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva. De esta forma un área bajo la curva de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula, cuando llega al 0,70 la capacidad de discriminación es aceptable, si es de 0,80 se considera buena y, perfecta cuando llega a 1.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

## **RESULTADOS**

Analizamos 734 pacientes válidos, con una edad media de  $62,76 \pm 12,72$  años, siendo el 66,9% varones. El 70% presentaban sobrepeso/obesidad y el 60,5% eran fumadores al diagnóstico.

Con respecto a la comorbilidad, el 88,7% presentaron alguna patología asociada, presentando un Índice de Charlson alto un 45,5%. En el 32,8% de los pacientes, el diagnóstico fue realizado a raíz de síntomas.

La media de tamaño tumoral radiológico fue de  $5,87 \pm 3,10$  cm.

En cuanto al tratamiento realizado, en el 80,9% de los casos fue la nefrectomía radical y en el resto cirugía conservadora de nefronas. La vía de abordaje fue laparoscópica en el 39,4% de los pacientes. El 76% de los casos no presentó ninguna complicación postoperatoria. La mortalidad postquirúrgica fue del 0,5%.

En cuanto a las variables patológicas, encontramos:

- Variedad histológica: 71,8% células claras / 9,5% papilar tipo 1 / 6% papilar tipo 2 / 9,7% cromóforo.
- Grado de Furhman: 4,8% grado I / 44,3% grado II / 38,4% grado III / 10,8% grado IV.
- Diferenciación sarcomatoide: 6,7%.
- Necrosis tumoral: 33,9% (aislada 34,1% y extensa 65,9%).
- Invasión vascular: 16,8%.
- Multifocalidad: 19,7%.
- Márgenes quirúrgicos de resección positivos: 2,3%.
- Tamaño en la pieza quirúrgica:  $6,06 \pm 3,36$  cm.
- Afectación ganglionar (N+): 3,7%.

La media de seguimiento de la serie fue de  $126 \pm 65$  (27-292) meses, con una mediana de 113 meses. Recurrieron el 26,3% (193 casos) de los pacientes. La media de tiempo hasta la recidiva fue de  $31,6 \pm 34,6$  (1-138) meses.

Los pacientes sintomáticos presentaron tumores de mayor tamaño medido por TAC ( $7,7 \pm 3,4$  cm), que los de diagnóstico incidental ( $5 \pm 2,5$  cm), con  $p < 0,001$ . Se observó que a mayor tamaño tumoral, mayor proporción de pacientes sintomáticos. En tumores menores de 4 cm, un 17,7% fueron sintomáticos, mientras que en los mayores de 10 cm presentaron síntomas un 78,5%.

El 58,9% de los pacientes de diagnóstico incidental tenía un grado bajo (1 y 2) de Furhman, mientras que esto solo ocurrió en el 30,5% de los pacientes que consultaron por síntomas, con  $p<0,001$ . El 97,9% de los pacientes asintomáticos fueron clasificados como tumor localizado al riñón (cT1-2), mientras que esto ocurrió en el 83,7% de los pacientes sintomáticos, con  $p<0,001$ .

En cuanto a la evolución temporal de la serie (dividiendo el tiempo del estudio en quinquenios, asignándole al primer quinquenio 6 años en lugar de cinco), observamos que el número de cirugías ha aumentado a lo largo del tiempo. Del 11,2% de pacientes tratados en el primer quinquenio se pasa a un 41,2% en el último. No existen diferencias significativas en la media de edad ( $p=0,099$ ) al diagnóstico.

En el primer quinquenio solo el 47,6% fue diagnosticado de forma incidental, mientras que en el último quinquenio el 72,6% estaban asintomáticos al diagnóstico ( $p<0,001$ ). Se observa una disminución significativa ( $p=0,02$ ) en el tamaño tumoral con el paso del tiempo, a expensas de la disminución de los tumores mayores de 7 cm y el aumento de los menores de 7 cm, sobre todo los tumores menores o iguales de 4 cm (pasó de un 29,3% al principio de la serie a un 44,9% al final).

Se observa una disminución de los grados de Fuhrman G1/G2 del 64,6% al inicio al 47,1% en el último quinquenio y un incremento de G3/G4 del 35,3% al 52,9% ( $p=0,02$ ).

No se han observado diferencias significativas en la estadificación clínica ni patológica. Respecto de la vía de abordaje quirúrgico, en el 1º quinquenio la laparotomía anterior (59,8%) fue el abordaje preferido, y el acceso laparoscópico (80,9%) en el 5º ( $p<0,001$ ). El número de casos tratados con cirugía conservadora pasa del 7,3% inicialmente al 26,7% al final ( $p<0,001$ ).

En relación al análisis de supervivencia, la estimación de supervivencia libre de recidiva a 3,5 y 8 años fue del 84%, 78,6% y 70,9%, respectivamente. La

estimación de la supervivencia cáncer-específica a 3, 5, 7, 10 y 15 años fue del 88,9%, 86,2%, 83,5%, 79,9% y 74,1%, respectivamente.

Para el cálculo del modelo predictivo, se incluyeron las variables con significación estadística en el análisis multivariante:

- Modelo a 3 años: grado de Fuhrman  $\geq 3$ , necrosis tumoral extensa, afectación ganglionar, afectación tumoral de los márgenes de resección, la diferenciación sarcomatoide y la infiltración vascular.
- Modelo a 5 años: grado de Fuhrman  $\geq 3$ , necrosis tumoral aislada y extensa, afectación ganglionar, afectación tumoral de los márgenes de resección, la diferenciación sarcomatoide y la multifocalidad tumoral.
- Modelo a 8 años: grado de Fuhrman  $\geq 3$ , necrosis tumoral aislada y extensa, afectación tumoral de los márgenes de resección y afectación ganglionar.

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de las diferentes variables en la probabilidad de recidiva. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante las siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(exp)}}$$

- donde en el modelo a 3 años,  $exp = -3,414 + 0,604(\text{Fuhrman} \geq 3) + 1,406(\text{diferenciación sarcomatoide}) + 2,191(\text{necrosis extensa}) + 2,567(\text{pN+}) + 1,697(\text{margen quirúrgico positivo}) + 0,735(\text{infiltración vascular})$ .
- donde en el modelo a 5 años,  $exp = -3,070 + 0,793(\text{Fuhrman} \geq 3) + 0,858(\text{diferenciación sarcomatoide}) + 1,001(\text{necrosis aislada}) + 2,757(\text{necrosis extensa}) + 3,253(\text{pN+}) + 1,922(\text{márgenes quirúrgicos}) + 0,895(\text{multifocalidad tumoral})$ .
- donde en el modelo a 8 años,  $exp = -2,050 + 0,632(\text{Fuhrman} \geq 3) + 1,042(\text{necrosis aislada}) + 3,307(\text{necrosis extensa}) + 2,443(\text{pN+}) + 2,239(\text{margen quirúrgico positivo})$ .

La validación de los tres modelos se llevó a cabo mediante la calibración y la discriminación, que nos permite establecer el ajuste del modelo y la sensibilidad, especificidad y exactitud global. Los tres modelos presentaron un buen ajuste, calculado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

En cuanto a la discriminación, encontramos:

- Modelo a 3 años: Sensibilidad del 54,7%, Especificidad del 95,2%, Exactitud global del 88,3% y Área bajo la curva del 88,2%.
- Modelo a 5 años: Sensibilidad del 68,9%, Especificidad del 90,9%, Exactitud global del 85% y Área bajo la curva del 88,7%.
- Modelo a 8 años: Sensibilidad del 73,3%, Especificidad del 91,7%, Exactitud global del 84% y Área bajo la curva del 86,9%.

Hemos creado una hoja de cálculo de Excel en la que hemos implementado los tres modelos.

## **DISCUSIÓN**

La población de nuestro estudio procede de un único centro; siendo la distribución en cuanto a edad, sexo, obesidad y hábito tabáquico similar a otras series de la literatura.

Los pacientes de nuestro estudio presentaron un mayor Índice de comorbilidad que lo reflejado en estudios nacionales e internacionales.

El porcentaje de casos con diagnóstico incidental y su evolución en el tiempo es superponible a lo ocurrido en otras áreas del mundo. Nuestra serie también es un reflejo de los cambios acaecidos en la técnica quirúrgica en las últimas dos décadas, con un aumento de la cirugía conservadora de nefronas y del abordaje laparoscópico.

En cuanto a las variables patológicas que hemos empleado para construir nuestro modelo:

- Encontramos un mayor porcentaje de casos de tumor papilar y cromóforo con respecto a lo publicado en otras series. El subtipo histológico no ha demostrado ser un factor independiente de recurrencia, tal como ya han publicado otros autores con series mayores.
- La distribución del Grado de Fuhrman, tamaño tumoral y clasificación TNM es superponible a otros estudios.
- La afectación ganglionar, la diferenciación sarcomatoide, la invasión vascular y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos está dentro del rango de los diferentes estudios publicados.
- En cuanto a la presencia de necrosis es superponible a la del modelo SSIGN.
- La multifocalidad que encontramos está en el límite alto del intervalo encontrado en la literatura.

En cuanto al tiempo de seguimiento de la serie está en consonancia con las principales series. Tanto el número de casos que experimentaron recurrencia como el tiempo hasta la misma es comparable a otros estudios.

En cuanto al análisis multivariante, la principal aportación de nuestro trabajo es establecer la multifocalidad tumoral como un factor predictivo de recurrencia a 5 años y la inclusión de la necrosis extensa y aislada y no la necrosis como único hallazgo.

Nuestro modelo es el único que permite establecer el peso de cada variable en función del tiempo. En el mismo, el grado 3-4 y la necrosis aislada mantienen un RR estable en los tres modelos, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y la necrosis extensa ganan peso con el paso del tiempo, la presencia de afectación ganglionar y la diferenciación sarcomatoide tienen un mayor peso en la recidiva a corto (a 3 años) y a medio plazo (5 años), mientras que la invasión vascular solamente influye en la recurrencia a 3 años.



Si comparamos nuestro modelo con el único estudio nacional (nomograma de la tesis del Dr. Pascual Regueiro del año 2008), nuestro estudio incluye un mayor número de casos, con un tiempo de seguimiento más largo y mejor capacidad predictiva.

Los principales modelos predictivos publicados, tanto de recidiva como de mortalidad, son el de Kattan del año 2001, el UISS y el SSIGN del año 2002, el de Leibovich del año 2003, el de Sorbellini del 2005, el de Karakiewicz del 2007 y el de Brookman-May del año 2013.

En relación a ellos, nuestro modelo presenta junto al SSIGN, el de Karakiewicz y el de Brookman-May el seguimiento más largo, por lo que permite calcular la recurrencia a largo plazo (> 5 años).

Solamente nuestro modelo, junto con el de Kattan y el de Brookman-May, son aplicables a los tres subtipos más importantes de CCR; ya que el resto están diseñados exclusivamente para los casos tipo células claras.

Nuestro modelo es el único que se basa en una fórmula matemática directa (el resto son nomogramas o clasifican a los pacientes en grupos de riesgo), lo que simplifica el cálculo de la probabilidad de recurrencia.

Solamente dos de las series son multiinstitucionales y el número de casos es muy variable (601-5009), estando nuestro estudio dentro de dicho rango.

Nuestro modelo es el único que se basa exclusivamente en las variables patológicas habituales, sin tener en cuenta la TNM. No usar escalas y clasificaciones que cambian con las actualizaciones sucesivas, hace que nuestro modelo sea independiente de dichos cambios introducidos.

En cuanto al AUC conseguida, nuestro modelo consigue la mayor de la literatura, por lo que es el que mejor capacidad predictiva presenta.

## CONCLUSIONES

Se han identificado como variables predictoras independientes de recidiva en los 3 modelos: el grado 3-4 de Fuhrman, la necrosis, la afectación ganglionar (pN+) y de los márgenes quirúrgicos de resección. La diferenciación sarcomatoide solo a los 3 y 5 años, la infiltración vascular solo a los 3 años y la multifocalidad solo a los 5 años. El modelo predictivo desarrollado nos permite estimar la recidiva con una capacidad predictiva (área bajo la curva) del 88,2% a los 3 años, del 88,7% a los 5 años y del 86,9% a los 8 años. Implementando el modelo predictivo en Excel se ha creado una herramienta informática que nos permitirá su aplicabilidad clínica.



## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Renal cell carcinoma (RCC) is the 13th most frequent neoplasy worldwide. In the cases with localized and locally advanced disease (stages I/II and T3, T4, N0M0 according to the TNM classification 2009, respectively), surgery is the only curative available treatment.

Surgical treatment includes a wide spectrum: radical nephrectomy, partial nephrectomy and tumorectomy; as well as the different surgical approaches (open, laparoscopic and robotic).

Despite the proper surgical treatment, from 20 to 40% of the patients with local disease when diagnosed will develop recurrence throughout the follow-up.

There is a series of well established recurrence predictive factors, that include anatomic, histological, clinical and molecular parameters.

The knowledge of these predictive factors has enabled the development of predictive models for both, localized and methastatic RCC.

The predictive models for localized RCC allow us to predict the global survival, cancer-specific survival and tumor recurrence, both pre and post-nephrectomy. However, its daily use in clinical practice is poor.

The appearance of new targeted therapies (such as sunitinib, pazopanib, axitinib, sorafenib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab), the prognosis and treatment possibilities for the patients who experience recurrence have dramatically changed.

There are 5 ongoing clinical trials to set the therapeutic advantage provided by these drugs in adjuvant regimen after nephrectomy in high recurrence risk patients.

In this therapeutical context, the development of tools that enable us to stratify surgically treated patients with localized RCC, could make a change in our everyday clinical practice, mainly in three areas: follow-up, a personalized information to each patient on the prognosis of their disease and the assessment of systemic adjuvant therapy

The aim of our study is to develop a recurrence predictive model for RCC patients, 3, 5 and 8 years after nephrectomy, based on post-surgery pathological parameters.

## **MATERIAL AND METHOD**

We performed a retrospective analysis of all radical/partial nephrectomy-treated RCC cases between 1989-2009 (21 years), in the Urology Service of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

734 matching cases were identified. We collected the following pathological parameters: histological assortment (clear cell, chromophobe, papillar), Fuhrman score, sarcomatoid differentiation, tumor necrosis (isolated/extensive), pT, pN, size, positive surgical margins, microscopic vascular invasion and multifocality.

A descriptive analysis of the analyzed parameters was performed according to the usual statistics for quantitative (mean, standard deviation, median...) and qualitative variables (absolute frequencies, percentage...).

Qualitative variables were contrasted by Chi square test, while number variables were compared by ANOVA test. Kaplan-Meier analysis was performed to assess survival, according to clinical or pathological parameters. Statistical differences among the different categories was determined by long-rank test. Statistical significance was achieved when  $p < 0.05$ .

Patients with metastasis when first diagnosed were removed from the predictive model, and we've also made a cross section in the database at 3, 5 and

8 years. Therefore, we've turned the database in a 3 cohort study. This way, we only assess patients who have undergone recurrence 3, 5 or 8 years after surgery, and patients who have not undergone recurrent and have a follow up over 3, 5 or 8 years after surgery. Patients who underwent recurrence after each time point were assessed as non-recurrent for that time point and as recurrent for the later time points.

To identify first the predictive parameters, and then the independent predictive parameters, we performed a univariate and multivariate analysis by binary logistic regression. All the statistically significant parameters and those with a trend to significance (when  $p < 0.1$  or  $p < 0.2$ ) were included in the multivariate analysis.

The individual probability of relapse occurrence was determined 3, 5 and 8 years after surgery according to the general algorithm (logistic function):

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

where:

- $Y$  is the dependent parameter (positive biochemical recurrence).
- $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$  are the identified independent parameters.
- $\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$  are the model parameters.
- $\exp$  is the simplified exponential function. It corresponds to the raising of the  $e$  number to the power within the brackets, being  $e$  Euler's constant, the base of natural logarithms, whose value is 2.718.

Predictive models are validated through *calibration* and *discrimination*. Calibration (the degree to which the predicted probability matches the observed) was determined by *Hosmer-Lemeshow* test. Discrimination is the degree to which the model distinguishes between the individuals suffering the event and those who don't.

Hosmer-Lemeshow test consists on establishing the risk or probability deciles predicted by the model to present the event, then the observed and predicted values are compared for each category, for those events that have the explored result and for those that haven't. When Chi square test doesn't render statistical significance it shows a high match between the observed and the expected events, and therefore a *good fitting* of the model.

The discrimination capacity of a predictive model is determined estimating the sensitivity, specificity and the overall accuracy, as well as the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve construction and estimating the area under the curve. This way, a 0.50 area under the curve equals a null discrimination capability, when it reaches 0.70 the discrimination capability is acceptable, when it's 0.80 it's considered good, and perfect when reaching 1.

All the statistics were performed with the statistical software IBM® SPSS® statistics v-21.

## **RESULTS**

We analyzed 734 valid patients, mean age  $62.76 \pm 12.72$  years old, being 66.9% male. 70% were overweighted/obese and 60.5% were smokers when diagnosed.

As for comorbidity, 88.7% of the patients had some associated disease, having 45.5% a high Charlson Index. 32.8% were diagnosed due to the symptomatology.

The mean radiological tumor size was  $5.87 \pm 3.10$  cm.

As for the treatment, radical nephrectomy was performed in 80.9% of the cases, the rest were performed nephron sparing surgery. Laparoscopic surgical approach was performed in 39.4% of the patients. 76% of the cases did not exhibit postoperative complications. Postsurgical mortality was 0.5%.

The pathological parameters we found were:

- Histological variety: Clear cell 71.8% / Papillary Type 1 9.5% / Papillary Type 2 6% / Chromophobe 9.7%.
- Furhman score: Degree I 4.8% / Degree II 44.3% / Degree III 38.4% / Degree VI 10.8%.
- Sarcomatoid differentiation: 6.7%.
- Tumor necrosis: 33.9% (isolated 34.1% and extensive 65.9%)
- Vascular invasion: 16.8%.
- Multifocality: 19.7%.
- Positive surgical margins: 2.3%.
- Surgical piece size:  $6.06 \pm 3.36$  cm.
- Nodal invasion (N+): 3,7%.

Follow-up average of the series was  $126 \pm 65$  (27-292) months, being the median 113 months. 26.3% of the patients (193 cases) recurred. Mean time until recurrence was  $31.6 \pm 34.6$  (1-138) months.

Symptomatic patients exhibited larger tumor sizes when measured by TAC ( $7.7 \pm 3.4$  cm) than those incidentally diagnosed ( $5 \pm 2.5$  cm), being  $p < 0.001$ . We observed that the larger the tumor, the higher symptomatic patients. 17.7% of the patients with tumors smaller than 4 cm were symptomatic, while those bigger than 10 cm had symptoms in 78.5% of the cases. 58.9% of the patients with an incidental diagnostic had a low Furhman score (1 and 2), while this only happened in 30.5% of the symptomatic patients, being  $p < 0.001$ . 97.9% of the asymptomatic patients were classified as kidney localized tumor (cT1-2), while this only happened in 83.7% of the symptomatic patients, being  $p < 0.001$ .



In the time course of the series (splitting the time in lustrums, being the first lustrum of 6 years instead of 5) we observed that the number of surgeries has increased through time, from 11.2% the first lustrum to 41.2% in the last one. There are no significant differences in the average age ( $p=0.099$ ) when diagnosed.

Only 47.6% of the patients were incidentally diagnosed the first 5 years, while the last lustrum 72.6% were diagnosed being asymptomatic ( $p<0.001$ ). There is a significant decrease ( $p=0.02$ ) in tumor size through time, due to a decrease in the number of tumors bigger than 7 cm and a rising in the smaller ones, specially those equal or smaller than 4 cm (it increased from 29.3% in the beginning of the series to a 44.9% in the end).

There is a decrease in the Fuhrman score G1/G2 from 64.6% in the beginning to 47.1% in the last lustrum, as well as an increase in G3/G4 from the 35.3% to 52.9% ( $p=0.02$ ).

There were no statistically significant differences in the clinical or pathological staging. The preferred surgical approach technique the first lustrum was the anterior laparotomy (59.8%), while in the last one laparoscopic approach was the preferred one (80.9%) ( $p<0.001$ ). The number of cases treated with conservative surgery went from 7.3% to 26.7% ( $p<0.001$ ).

The recurrence free survival estimation at 3, 5 and 8 years was 84%, 78.6% and 70.9% respectively. The tumor-specific survival estimation at 3, 5, 7, 10 and 15 years after surgery was 88.9%, 86.2%, 83.5%, 79.9% and 74.1%, respectively.

To reckon the predictive model, the following parameters were included when achieving statistical significance in the multivariate analysis:

- 3 year model: Fuhrman score  $\geq 3$ , extensive tumor necrosis, lymph node affectation, tumor resection margins affectation, sarcomatoid differentiation and vascular infiltration.

- 5 year model: Fuhrman score  $\geq 3$ , isolated and extensive tumor necrosis, lymph node affectation, tumor resection margins affectation, sarcomatoid differentiation and tumor multifocality.
- 8 year model: Fuhrman score  $\geq 3$ , isolated and extensive tumor necrosis, tumor resection margins affectation and lymph node affectation.

Our logistic regression model allows us to take into account different parameters in the recurrence probability. This probability can be estimated with the next algorithm:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

Where,

- In the 3 year model:  $\text{exp} = -3,414 + 0,604 \cdot (\text{Fuhrman} \geq 3) + 1,406 \cdot (\text{sarcomatoid differentiation}) + 2,191 \cdot (\text{extensive necrosis}) + 2,567 \cdot (\text{pN+}) + 1,697 \cdot (\text{positive surgical margins}) + 0,735 \cdot (\text{vascular infiltration})$ .
- In the 5 year model:  $\text{exp} = -3.070 + 0.793 \cdot (\text{Fuhrman} \geq 3) + 0.858 \cdot (\text{sarcomatoid differentiation}) + 1.001 \cdot (\text{isolated necrosis}) + 2.757 \cdot (\text{extensive necrosis}) + 3.253 \cdot (\text{pN+}) + 1.922 \cdot (\text{positive surgical margins}) + 0.895 \cdot (\text{tumor multifocality})$ .
- In the 8 year model:  $\text{exp} = -2.050 + 0.632 \cdot (\text{Fuhrman} \geq 3) + 1.042 \cdot (\text{isolated necrosis}) + 3.307 \cdot (\text{extensive necrosis}) + 2.443 \cdot (\text{pN+}) + 2.239 \cdot (\text{positive surgical margin})$

The model was validated by calibration and discrimination, which enables the model fitting and the measurement of its sensitivity, specificity and its overall accuracy. All the three models showed a fine fitting, when determined by Homser-Lemershow test.

Regarding discrimination, we found:

- 3 year model: Sensitivity 54.7%, Specificity 95.2%, Overall accuracy 88.3% and AUC 88.2%.
- 5 year model: Sensitivity 68.9%, Specificity 90.9%, Overall accuracy 85% and AUC 88.7%.
- 8 year model: Sensitivity 73.3%, Specificity 91.7%, Overall accuracy 84% and AUC 86.9%.

We have also implemented an Excel sheet with the three models.

## **DISCUSSION**

The studied population corresponds to a single centre; being the age, sex, obesity and smoking habits distributions similar to other series in the literature.

The patients in this study showed a higher comorbidity index, compared to other national and international studies.

The percentage of incidental diagnosed cases and their evolution over time is overlayable to other world areas. Our series is also a reflection of the changes in the surgery techniques the last two decades, with an increase in the nephron conservative surgery and the laparoscopic approach.

Regarding the pathological parameters we have chosen to build this model:

- We found a higher percentage of papillary and chromophobe tumor cases when compared to other series. The histological subtype was not proven to be an independent recurrence factor, as it had been previously described in longer series.

- All three Fuhrman score, tumor size and TNM classification are comparable to other studies.
- Lymph node affectation, sarcomatoid differentiation, vascular invasion and positive surgical margins are within the range of previous studies.
- Necrosis presence is comparable to the one in SSIGN model.
- Obtained multifocality is in the higher limit of the range described in the literature.

Regarding the follow-up, our series is comparable to the main series, in the number of recurrent cases and in the time until recurrence.

Regarding the multivariate analysis, the main input of this work is to establish the tumor multifocality as a recurrence predictive factor 5 years after surgery, and including the isolated and extensive necrosis as separate parameters, instead of necrosis.

This model is the only available model that enables the establishment of each parameter's importance over time. In our model, degree 3-4 and isolated necrosis keep a stable RR in the three time points. Interestingly, positive surgical margins and extensive necrosis are more determining in the outcome over time, lymph node affectation and sarcomatoid differentiation have a higher value at short (3 years) and midterm (5 years), while vascular invasion only affects 3 year recurrence.

When comparing our model with the only Spanish study available (Dr. Pascual Regueiro's PhD dissertation nomogram, from 2008), our study includes a larger case number with a longer follow-up and better predictive capacity.

The main published predictive models, for recurrence and mortality, are Kattan's (2001), UISS and SSIGN (2002), Leibovich's (2003), Sorbellini's (2005), Karakiewicz's (2007) and Brookman-May's (2013).

Compared to them, our model has the longest follow-up, comparable to the follow-ups in SSIGN, Karakiewicz's and Brookman-May's models, enabling therefore the prediction of the long term recurrence (over 5 years).

Only our model, as well as Kattan's and Brookman-May's models, are applicable to the three main RCC subtypes; because the rest are designed just for the clear cell cases.

Here we introduce the first model based on a direct algorithm (being the rest of the models either nomograms or classifying the patients in risk groups), which simplifies the estimation of the probability of recurrence.

Only two of the described series are multiinstitutional, and the number of cases is very unsettled (601-5009). The number of cases in our study is within that range.

Our model is the only one based exclusively on the regular pathological parameters, without valuing the TNM. The avoidance of changing scales and classifications, with their corresponding updates, makes our model independent of the potential changes in these classifications over the years.

This model achieved the best AUC described in the literature, qualifying it as the model with the best predictive capacity available.

## **CONCLUSIONS**

Fuhrman score 3-4, necrosis, lymph node affectation (pN+) and positive surgical margins have been identified as independent recurrence predictive

parameters in the three models. Sarcomatoid differentiation was only a predictive parameter at 3 and 5 years, vascular invasion at 3 years and multifocality at 5 years.

The predictive model we've developed enables us to determine the recurrence with a predictive capacity (AUC) of 88.2%, 88.7% and 86.9% 3, 5 and 8 years after surgery, respectively. Furthermore, the implementation of the predictive model in an excel sheet can be a useful computing tool that will ease its clinical use.



# 1. INTRODUCCIÓN





## 1.1.- DEFINICIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) constituye un conjunto de neoplasias que se originan en el epitelio de los túbulos renales, teniendo cada una de las cuales una caracterización clínica y patológica determinada.

## 1.2. - EPIDEMIOLOGÍA

### 1.2.1.- Incidencia y tendencias temporales

El CCR representa el 2-3% de los tumores diagnosticados en la edad adulta; siendo la 13º neoplasia en frecuencia a nivel mundial. En el año 2008 fueron diagnosticados 271000 nuevos casos<sup>1</sup>. Sin embargo, la incidencia muestra importantes diferencias geográficas; presentando mayor incidencia en Europa, Norteamérica y Australia. Las tasas de incidencias menores las encontramos en India, Japón, África y China<sup>2</sup>.

Por ejemplo, 88400 nuevos casos fueron diagnosticados en Europa, siendo la 10º neoplasia en frecuencia<sup>3</sup>. Dentro de la Unión Europea, la República Checa, Lituania y Estonia presentan la mayor incidencia y Rumanía, Chipre y Portugal la menor<sup>4</sup>.

La tendencia temporal de un ligero incremento observado durante las últimas décadas, se ha roto recientemente en algunos países europeos (Suecia, Polonia, Finlandia)<sup>5</sup>.

Así mismo, se ha evidenciado un aumento al diagnóstico de pacientes con estadios localizados, tamaños menores y casos asintomáticos<sup>6</sup>.

### 1.2.2.- Mortalidad

En el año 2008, 116000 personas fallecieron en el mundo por cáncer de riñón, siendo el doble la mortalidad en hombres que en mujeres<sup>1</sup>. Las tendencias en las tasas de mortalidad observadas muestran un aumento de la mortalidad

hasta la década de los 80 y 90 en Estados Unidos (6,5/100000 en el año 2002), estabilizándose o disminuyendo posteriormente. Ello también ha sido confirmado en Europa, con una disminución de la mortalidad en los países escandinavos, Francia, Alemania, Italia, Austria y Países Bajos; como se ve en la Figura 1<sup>2</sup>.

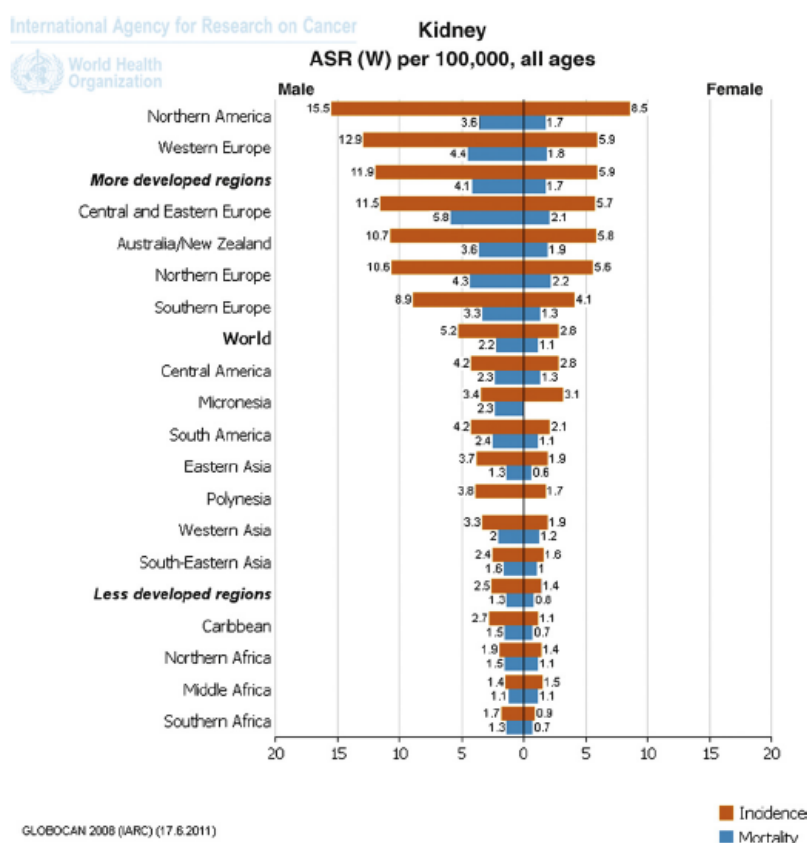


Fig. 1 – Age-standardised incidence and mortality rates for kidney cancer by gender on different continents [3]. (Reproduced from the public domain of the International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN database 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10, Lyon, France (3), available at: <http://www-dep.iarc.fr>.)

Gráfico 1 - Incidencia y mortalidad del CCR estandarizada por edad y sexo (obtenida de Ljunberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqim D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. *The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol.* 2011;60: 615-621).

### 1.2.3.- Situación actual de España

En un estudio multicéntrico auspiciado por la Asociación Española de Urología (AEU) en el año 2011, cuyos datos están disponibles en la página web de la asociación, se estudió la incidencia de CCR en España<sup>7</sup>.

En el estudio participaron en total 13 centros, con 515 casos incluidos. El 66% fueron varones, siendo el 56% mayor de 60 años. Un 76,3% de los casos presentaban algún grado de sobrepeso, 43,5% eran fumadores, 52% eran hipertensos y solamente un 1,6% tenían antecedentes familiares de CCR. El 88% fueron tratados con cirugía (parcial o radical). La distribución por tipo histológico fue: células claras 60,8%, papilar 15,5% y cromóforo 9,3%. En un 1,7% de los casos hubo diferenciación sarcomatoide.

El 63,5% fueron estadio T1 y el 6,8% fueron N+. Un 11,1% presentaban metástasis al diagnóstico, siendo el primer órgano afectado el pulmón (63,1%).

A raíz de este estudio se calculó la incidencia cruda por 100.000 habitantes y año, siendo de 10,02. Por lo tanto se calcula que en España ocurren al año 4700 nuevos casos de CCR.

### **1.3.- ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

#### **1.3.1.- Factores demográficos: edad, sexo y raza**

Se ha observado una mayor incidencia en la raza blanca. Las diferencias de incidencia entre razas pueden obedecer a diferencias de accesibilidad a los servicios sanitarios, diferentes estilos de vida, factores ambientales, etc; siendo imposible distinguir el peso de cada una de estas variables<sup>8</sup>.

La incidencia en Europa y Estados Unidos aumenta con la edad hasta alcanzar una meseta entre los 70 y 75 años<sup>7</sup>. El CCR, es por lo tanto, una patología propia de la edad adulta.

El hombre presenta una mayor incidencia estandarizada por edad de CCR en comparación con la mujer, siendo la proporción hombre:mujer de 2:1<sup>1</sup>. Ello podría explicarse por las diferencias entre sexos en cuanto a la prevalencia del hábito tabáquico y las exposiciones ocupacionales<sup>2</sup>.

### **1.3.2.- Factores relacionados con el estilo de vida/comorbilidad**

#### **1.3.2.1.- Tabaco**

El humo del tabaco es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de CCR. Un metaanálisis de 19 estudios de tipo casos-controles y 5 de cohortes demostró que la exposición al tabaco aumenta el riesgo de presentar CCR. Además, también se ha objetivado una relación dosis dependiente<sup>9</sup>.

#### **1.3.2.2.- Obesidad**

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de CCR. Un metaanálisis de 10 estudios prospectivos demostró una relación entre el Índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de desarrollar CCR. Por cada aumento de 5 Kg/m<sup>2</sup>, existe un aumento del riesgo de CCR de 1,24 en el varón y 1,34 en la mujer<sup>10</sup>. En relación a la distribución de la grasa corporal, la obesidad abdominal es la que proporciona el mayor riesgo de presentar CCR<sup>11 12</sup>.

#### **1.3.2.3.- Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) o su tratamiento aumenta el riesgo de desarrollo de CCR según diferentes estudios de cohortes prospectivos<sup>13 14</sup>. La relación es dosis dependiente. Existe la duda sobre si el auténtico factor de riesgo es la HTA en sí misma o es el tratamiento con fármacos antihipertensivos.

#### **1.3.2.4.- Enfermedad renal quística adquirida**

Esta patología es característica de los pacientes en Insuficiencia renal crónica (IRC) en fase terminal; tratándose en la mayoría de los casos de pacientes en tratamiento crónico con hemodiálisis<sup>15</sup>. La incidencia de CCR es de 3 a 6 veces superior en los pacientes con enfermedad renal quística adquirida que en la población general<sup>16</sup>. Parece que el tiempo que un paciente permanece en diálisis se relaciona con la probabilidad de desarrollo de CCR<sup>17</sup>.

El CCR en este grupo de pacientes se caracteriza por aparecer a una edad más temprana, predominantemente en el sexo masculino<sup>18</sup>. El trasplante renal no disminuye el riesgo de desarrollo de CCR<sup>19</sup>.

#### **1.3.2.5.- Diabetes mellitus tipo 2 (DM)**

La DM tipo 2 se asocia a un aumento del riesgo de desarrollo de múltiples neoplasias. En un reciente estudio, sin embargo, no se encontró relación entre la DM y el CCR<sup>20</sup>.

#### **1.3.2.6.- Infección urinaria**

La evidencia al respecto es escasa y contradictoria. En estudios de cohortes no se ha encontrado relación a largo plazo<sup>21</sup>; aunque en otros trabajos casos-controles sí que se encuentra relación<sup>22</sup>.

#### **1.3.3.- Factores dietéticos y nutricionales**

La gran variabilidad geográfica observada en la incidencia y prevalencia del CCR, así como las tendencias observadas (aumento de incidencia en países asiáticos); sugiere un relación con factores dietéticos y nutricionales subyacente.

Por ejemplo, se ha evidenciado una relación entre la ingesta diaria de calorías y el riesgo de presentar CCR, tanto en hombres como en mujeres, en estudios ecológicos<sup>23</sup>. Sin embargo, los resultados de los estudios realizados con el objetivo de conocer la influencia de la ingesta de grasa y de los subtipos de lípidos son inconsistentes. Un análisis de 13 estudios de cohortes encontró que el consumo de frutas y verduras se asociaba con un riesgo menor de desarrollar CCR; aunque esta relación no se objetivó con el consumo de vitaminas, minerales u otros suplementos nutricionales<sup>24</sup>. Los estudios que han intentado encontrar una relación entre la ingesta de carnes rojas o carnes procesadas no han tenido éxito. Sin embargo, parece que las mujeres con un elevada ingesta de pescados azules presentan una disminución significativa del riesgo de CCR<sup>25</sup>.

En cuanto al consumo de alcohol, parece que una ingesta moderada podría tener un efecto protector<sup>26 27 28</sup>.

La ingesta total de fluidos, así como de otras bebidas, como té, zumos, leche, bebidas carbonatadas o café no tiene relación con el desarrollo de CCR<sup>29</sup>.

### 1.3.4.- Factores ocupacionales

El CCR no es una enfermedad ocupacional, pero la exposición a algunas sustancias puede aumentar el riesgo de CCR.

El tricloroetileno es un disolvente que ha sido ampliamente usado y ha sido clasificado como un carcinógeno potencial por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Algunos trabajos demuestran una asociación débil con el riesgo de desarrollar CCR<sup>30</sup>. En un estudio reciente en Europa del Este (la región geográfica con mayor incidencia de CCR del mundo), se encontró una exposición 1,6 veces mayor de los trabajadores a tricloroetileno que en otras regiones<sup>31</sup>.

Otro disolvente, el percloroetileno, también clasificado como carcinógeno potencial, ha sido empleado en la industria textil. Sin embargo, este potencial efecto carcinogénico no se ha observado en el caso específico del CCR<sup>32 33</sup>.

La exposición ocupacional a metales pesados (arsénico, cadmio, cromo y níquel) se relaciona con un mayor riesgo de CCR (OR=1,6); así como la exposición a la fibra de vidrio (OR=2,1) y el polvo de ladrillo (OR=1,5)<sup>34</sup>. La exposición al asbesto, los hidrocarburos policíclicos aromáticos y los plásticos no son un factor de riesgo<sup>35 36</sup>.

La literatura sobre la exposición ocupacional y el riesgo de CCR es confusa, debido a las dificultades para determinar las exposiciones en el pasado, los cambios en la industria y en las medidas de protección. Sin embargo, la reducción de la exposición a estas sustancias en el ambiente laboral es fundamental, esperando una reducción del desarrollo de CCR entre los trabajadores implicados<sup>2</sup>.

### 1.3.5.- Factores genéticos

Los diferentes subtipos de CCR presentan diferentes alteraciones genéticas subyacentes; lo cual puede estar relacionado con su comportamiento clínico diferenciado.

#### 1.3.5.1.- Gen VHL (Von Hippel Lindau): la vía de los factores inducibles por hipoxia en el CCR de células renales y el Síndrome de von Hippel-Lindau

El gen responsable de la enfermedad de VHL está localizado en el brazo corto del cromosoma 3, en el locus 25 (3p25). Está constituido por 3 exones con 852 nucleótidos codificantes<sup>37</sup>.

Se han descrito numerosas mutaciones del gen VHL en la línea germinal (sustituciones, deleciones, inserciones)<sup>38</sup>. Así mismo, se han encontrado mutaciones en la línea somática en el 75% de los casos del CCR esporádico de tipo células claras<sup>39</sup>.

La proteína codificada por el gen VHL (pVHL) participa en el proceso de ubiquitinización del factor inducible por hipoxia alfa (HIF- $\alpha$ ), para ser degradado posteriormente en el proteasoma celular. El HIF- $\alpha$  es un mediador de las reacciones celulares de adaptación a la hipoxia. Al no poder degradarse por las mutaciones del pVHL, el HIF- $\alpha$  se acumula y transloca al núcleo; donde conforma el heterodímero HIF- $\alpha\beta$ ; que activa la transcripción de genes implicados en la angiogénesis y la proliferación celular; como son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF- $\beta$ ), el factor transformador del crecimiento (TGF) y la eritropoyetina (EPO)<sup>40 41 42</sup>. Estos factores, a su vez, activan cascadas de señalización intracelular que llevan a una pérdida del control de la proliferación celular y la apoptosis. Las vías implicadas son básicamente: la vía del AKT-mamalian-target of rapamycin (AKT-mTOR), la vía del fosfatidil inositol-3fosfato-kinasa (PI3K) y la vía de Ras/Raf/MAP-kinasa<sup>43 44</sup>.

Las alteraciones genéticas más frecuentes del CCR de células claras son las del cromosoma 3 (48%); siendo las deleciones o traslocaciones del 3p las más



comunes. Las regiones más inestables son la 3p13.14, la 3p25, la 3p21; así como la traslocación  $t(3;8)(p14.2;q24.1)$ <sup>45 46 47 48 49</sup>.

Las mutaciones en el cromosoma 5 son las segundas en frecuencia (20%), incluyendo trisomías del 5q, reordenamientos del 5q21 o la presencia del  $i(5p)$ <sup>50</sup>. El cromosoma 14 está afectado en el 45% de los casos. El gen RAGE, un antígeno tumoral implicado en los aspectos inmunológicos del CCR se localiza en el 14q32<sup>51</sup>.

Las deleciones del cromosoma 8 se encuentran en CCR asociadas a otras alteraciones genéticas. El gen TRC8 en el 8p se relaciona con el CCR esporádico<sup>51</sup>.

Otras alteraciones cromosómicas encontradas y menos estudiadas son la polisomía del 7p, las monosomías o deleciones del 9p (9p11 y 9p21), la trisomía del cromosoma 12, las polisomías de los cromosomas 16 y 20 y las monosomías de los cromosomas 1,10,17 y 22<sup>42</sup>.

El Síndrome de von Hippel-Lindau hereditario se expresa fenotípicamente con el desarrollo hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central (SNC), angiomas retinianos, tumores benignos pancreáticos, neoplasias renales, del epidídimo y feocromocitomas<sup>52</sup>.

#### **1.3.5.2.- La vía del MET (mesenchymal-epithelial transition) y el CCR papilar**

Los cromosomas implicados en los CCR tipo papilar son los cromosomas 7, 17 y 16; así como el cromosoma sexual Y.

En el 7q31.1-q34 encontramos el oncogen MET, cuya mutación se relaciona con los CCR tipo papilar, tanto hereditarios como esporádicos. Este protooncogen codifica un receptor de membrana tipo tirosinquinasa; cuyo ligando es el HGF (factor de crecimiento de hepatocitos)<sup>53</sup>. Su mutación conlleva una activación del receptor y su cascada de señalización; implicada en los principales eventos de la carcinogénesis<sup>54</sup>.

El CCR papilar hereditario se caracteriza por tumores papilares tipo 1, múltiples y bilaterales. Curiosamente, hasta el 75% de los casos de CCR esporádico presentan trisomías del cromosoma 7<sup>55</sup>.

#### **1.3.5.3.- El gen de la fumarato hidratasa (FH) y el CCR asociado a la leiomiomatosis familiar hereditaria**

El gen de la FH se localiza en el cromosoma 1q42. Este gen se comporta como un gen supresor tumoral y codifica una importante enzima del ciclo de Krebs<sup>56</sup>. El defecto en la conversión mitocondrial del fumarato a malato lleva a una activación del HIF por la hipoxia<sup>57</sup>.

Los pacientes con leiomiomatosis familiar hereditaria presentan CCR papilares tipo 2 y CCR de los conductos colectores de Bellini, muy agresivos; así como miomas cutáneos y uterinos<sup>58</sup>.

#### **1.3.5.4.- El gen de la foliculina y el Síndrome de Birt-Hogg-Dubé**

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se caracteriza por mutaciones con pérdida de función en el gen de la foliculina, en el cromosoma 17p11.2. La histología de los tumores que origina esta mutación es de RCC tipo cromóforo, oncocitomas y tumores híbridos oncocitoma-cromóforo<sup>59</sup>. La función de la foliculina no es del todo conocida; pudiendo estar implicada la vía de mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)<sup>60 61</sup>.

#### **1.3.5.5.- La vía del fosfatidilinositol-3-quinasa/Akt**

Esta vía es importante en la regulación del ciclo celular. La interacción Akt-mTOR está mediada por el complejo proteico heterodimérico de la esclerosis tuberosa<sup>62</sup>.

#### **1.3.5.6.- La vía m-TOR**

MTOR es una serintreoninquinasa multifuncional que participa en la regulación del crecimiento, la proliferación y la apoptosis celular<sup>63</sup>. Modula la

expresión de proteínas implicadas en tumorigénesis, como HIF, VEGF, ciclina D, etc. a través de su interacción con Raptor (regulatory-associated protein of mTOR) y Rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR)<sup>64</sup>.

#### **1.3.5.1.7.- Cambios epigenéticos**

La hipermetilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las regiones promotoras produce una falta de expresión de los genes supresores. Esto se ha observado en el gen del VHL y otros como RASSF1 (Ras association domain family member 1), cadherina 13, la metaloproteasa de matriz extracelular 2 (MMP2), etc<sup>65</sup>.

Las modificaciones en las histonas parecen estar asociadas al pronóstico del CCR<sup>66</sup>.

### **1.4.- CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES RENALES**

La clasificación del CCR ha experimentado cambios sustanciales en los últimos años; reflejando los importantes avances en el conocimiento del CCR, en cuanto a su morfología, pronóstico y características moleculares/genéticas. Las iniciales clasificaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 1981<sup>67</sup> y de Mainz de 1986<sup>68</sup> dieron paso a la de Heidelberg y Rochester en 1997<sup>69</sup> y a la más reciente de la OMS, del año 2004<sup>70</sup>, actualizada por la ISUP Vancouver Classification en el año 2013<sup>71</sup>. Dicha clasificación se detalla en la tabla I.

#### **1.4.1.- Carcinoma renal de células claras (CCRc)**

El CCRc es la más común de las neoplasias renales. Procede del túbulo contorneado proximal (TCP).

Microscópicamente, suelen ser únicos y solitarios, de morfología esférica y de tamaño muy variable. Al corte, son amarillos o de tonalidad anaranjada; acostumbrando a presentar focos de hemorragia y necrosis. Presentan una buena delimitación con el parénquima renal sano, aunque un 15% presentan nódulos satélites al tumor principal.

Tabla I: Clasificación modificada de la OMS de 2004 de CCR del adulto

Carcinoma renal familiar y tumores de células renales malignos	Carcinoma renal en estadios tardíos de enfermedad renal	Neoplasias renales de bajo potencial maligno	Neoplasias renales benignas	Neoplasias renales mixtas epiteliales y estromales
Carcinoma de células claras	Carcinoma renal asociado a enfermedad quística adquirida	Carcinoma quístico multilocular de bajo potencial maligno (carcinoma de células claras multilocular)	Adenoma papilar	Nefroma quístico
Carcinoma papilar	Carcinoma de células claras papilar	Oncocitoma	Tumor mixto epitelial y estromal	
Carcinoma cromóforo		Adenoma metanéfrico y adenofibroma		
Carcinoma de los conductos colectores de Bellini				
Cacinoma túbuloquístico				
Carcinoma medular renal				
Carcinoma renal asociado a translocación Xp 11.2/TFE3.				
Carcinoma renal tras neuroblastoma				
Carcinoma renal de tipo folicular ("thyroid-like")				
Carcinoma renal inclasificable				
Carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes				

Histológicamente, el citoplasma de las células es claro desde el punto de vista óptico por la pérdida del glucógeno y los lípidos del citoplasma durante el proceso de fijación de la muestra. Arquitectalmente pueden ser sólidos, acinares y alveolares<sup>72</sup>.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico muestra positividad para vimentina, citoqueratinas de bajo peso molecular, CD 10, EMA y marcador de CCR (RCC Ma)<sup>73 74 75</sup>.

#### **1.4.2.- Cacinoma renal papilar (CCRp)**

Es un tumor maligno del parénquima renal que presenta arquitectura papilar/tubulopapilar, también derivado de las células del TCP. Es el segundo en frecuencia después del CCRc (10-15%).

Macroscópicamente, tiene tendencia a ser múltiple y bilateral. También presentan zonas hemorrágicas y necróticas. Con frecuencia, encontramos una pseudocápsula<sup>76</sup>.

Desde el punto de vista histológico, su arquitectura papilar o tubulopapilar es lo más característico. Las células de las papilas tienen un citoplasma granular eosinófilo o basófilo. Así mismo, han sido descritas dos variantes de CCR papilar:

- Tipo 1: las papilas presentan un revestimiento de células pequeñas en una monocapa sobre la membrana basal, mostrando escaso citoplasma.
- Tipo 2: suelen tener pseudoestratificación nuclear, citoplasma eosinófilo y mayor grado nuclear<sup>77</sup>.

El perfil inmunohistoquímico del CCRp es positivo para pancitoqueratina, AMARC y CD15. El tipo 1 presenta mayor expresión de CK 7 y el tipo 2 expresa mayoritariamente E-Cadherina y CK20<sup>78</sup>.

### 1.4.3.- Carcinoma cromóforo de células renales (CCRcr)

Son tumores característicamente de localización central dentro del riñón, de márgenes irregulares, blanquecinos al corte y que a menudo infiltran el seno renal (grasa del seno renal, pelvis renal). Son los terceros en frecuencia (5%).

Histológicamente, presenta células de tipo poligonal, de citoplasma transparente con núcleos irregulares<sup>79</sup>. Tiñen de forma difusa con la tinción de hierro coloidal de Hale<sup>80</sup>.

La variante clásica presenta otras células más pequeñas eosinófilas y citoplasma granular. La variante eosinofílica presenta células con citoplasma intensamente eosinófilo. En ocasiones es difícil su diferenciación del oncocitoma<sup>81</sup>.

Expresa CK7, vimentina, EMA y CD117; siendo negativa la expresión de RCC Ma, CD10 y CD20<sup>82</sup>.

### 1.4.4.- Carcinoma de los conductos colectores de Bellini

Es un tumor maligno que se origina a partir de las células principales de los túbulos colectores de Bellini, siendo menos del 1% de las neoplasias renales<sup>83</sup>.

De localización predominantemente central, son irregulares, con necrosis y generalmente en estadio localmente avanzado al diagnóstico (infiltración de la vía urinaria, la grasa perirrenal, los ganglios linfáticos, etc.)<sup>84</sup>.

Histológicamente crecen formando estructuras tubulares o tubulopapilares, asociadas a una intensa reacción desmoplásica del estroma<sup>85</sup>.

Tiñen de forma positiva para la aglutinina de lecitina del cacahuete, aglutinina 1 de *Ulex europeus* (UEA-1) y queratinas de bajo peso molecular<sup>86</sup>.

### 1.4.5.- Carcinoma Medular

Es un tumor de rápido crecimiento que se ubica en la médula renal y se asocia a la anemia de células falciformes. Es un tumor infrecuente, siendo considerado

una variante del carcinoma de conductos colectores. Es más frecuente en varones menores de 40 años<sup>87</sup>.

Desde el punto de vista macroscópico, son tumores que crecen en la zona central del riñón. Suelen presentar amplias zonas de necrosis y hemorragia. Histológicamente son tumores muy indiferenciados, formados por sábanas de células de citoplasma eosinófilo, núcleos con nucleolos prominentes y mucina en el citoplasma<sup>88</sup>.

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, marca para queratina AE1/AE3 y EMA; así como queratinas de bajo peso molecular<sup>89</sup>.

#### **1.4.6.- Carcinoma renal quístico multilocular (CRQM)**

Es una neoplasia infrecuente formada completamente por quistes revestidos de una monocapa de células de citoplasma claro, con tabiques entre quistes que contienen pequeños grupos de células claras que no pueden ser diferenciadas de las del CCRc grado 1 de Fuhrman; pero que a diferencia de este último, no forman nódulos expansivos de células tumorales<sup>90</sup>.

Afecta a varones predominantemente y presenta un pronóstico excelente; siendo un tumor candidato a cirugía conservadora renal<sup>91</sup>.

El perfil inmunohistoquímico es similar al de CCRc, con tinción positiva para citoqueratinas y EMA (diferenciación de las células espumosas)<sup>92</sup>.

#### **1.4.7.- Carcinoma renal mucinoso y de células fusiformes**

Esta es una neoplasia poco común que presenta características morfológicas específicas. Afecta mayoritariamente a mujeres y presenta buen pronóstico. Histológicamente, es una proliferación de células pequeñas tanto cúbicas como fusiformes que se suponen en túmulos alargados o en hojas; asociadas a un fondo mucinoso<sup>93</sup>. El perfil inmunohistoquímico muestra positividad para AMCR, CK7 y EMA<sup>94</sup>.

#### **1.4.8.- Carcinoma de células renales inclasificable**

En esta categoría incluimos aquellos tumores que no son clasificables en ninguno de los subtipos establecidos<sup>95</sup>.

#### **1.4.9.- Diferenciación sarcomatoide**

El CCR que presenta rasgo sarcomatoide es un patrón histológico (transformación hacia una forma fusocelular, no siendo primariamente sarcomatoso) que representa la de alto grado de los diferentes tipos de CCR y por lo tanto no es una entidad o subtipo de CCR propiamente dicho.

Encontramos diferenciación sarcomatoide en un 1-8% de los CCR, según las series más amplias publicadas al respecto<sup>96 97 98</sup>. Es más frecuente en el subtipo CCRc<sup>99</sup>. Desde el punto de vista clínico, confiere un peor pronóstico, encontrándose con mayor frecuencia en casos de tumores avanzados y/o metastásicos<sup>100</sup>.

### **1.5.- PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR**

La triada clásica (hematuria, dolor en flanco y masa palpable) es actualmente poco frecuente (6-10%)<sup>101</sup>. En la actualidad, más del 50% de los casos son diagnosticados de forma incidental mediante técnicas de imagen<sup>102</sup>.

Los síndromes paraneoplásicos están presentes en el 30% de los casos de CCR sintomático. Estos síndromes incluyen: pseudohiperparatiroidismo, hipertensión, ginecomastia, amiloidosis, alteración de la función hepática, aumento de la velocidad de sedimentación (VSG), etc<sup>103</sup>.

Los pacientes diagnosticados en fase metastásica presentan síntomas propios como pérdida de peso, anorexia, dolor óseo o tos persistente<sup>104</sup>.

### **1.6.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CCR**

#### **1.6.1.- Evaluación clínica**

Dada la forma de presentación de esta neoplasia, como ha quedado reflejado con anterioridad, el examen físico tiene un valor muy limitado en su diagnóstico. Sin



embargo, existen hallazgos físicos que sientan la indicación de pruebas radiológicas complementarias: masa abdominal palpable, varicocele no reducible, adenopatías cervicales palpables y edema bilateral en miembros inferiores.

Los parámetros analíticos que son evaluados son: creatinina sérica, índice de filtrado glomerular (GFR), hemoglobina (Hb), hemograma, calcio sérico corregido, albúmina, lactato deshidrogenada (LDH) y fosfatasa alcalina (FA).

En situaciones clínicas determinadas es necesario la estimación de la función renal bilateral de forma diferencial o por separado: en pacientes monorrenos, tumores bilaterales/múltiples, síndromes hereditarios de CCR, insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes en riesgo de progresar a IRC (diabéticos, enfermedad renal poliquística, etc.)<sup>105</sup>.

### **1.6.2.- Evaluación radiológica**

La mayoría de los casos de CCR son diagnosticados mediante la tomografía computerizada (TAC) o la ecografía abdominal.

El criterio fundamental desde el punto de vista radiológico para la diferenciación de las masas renales malignas de las benignas es el realce de las mismas tras la administración de contraste intravenoso<sup>106</sup>.

La TAC, ecografía y resonancia magnética nuclear (RMN) permiten realizar el diagnóstico diferencial de las masas renales sin necesidad de otros estudios.

La ecografía con contraste es útil en aquellos casos en que exista contraindicación para el uso de los contrastes yodados o el gadolinio<sup>107</sup>. La ecografía transesofágica o transtorácica también es de utilidad para evaluar la extensión del trombo venoso.

La TAC y la RMN definen las características de una masa renal. Para ello, se deben realizar cortes tanto antes como después de la administración de contraste intravenoso.

En la TAC, un aumento en al menos 20 unidades Hounsfield (UH) se considera un realce de contraste significativo<sup>108</sup>. La TAC además proporciona información adicional: afectación ganglionar locorregional, de la glándula suprarrenal y afectación metastásica a distancia, afectación venosa, tamaño, función del riñón contralateral, extensión del tumor primario y la morfología del pedículo renal<sup>109</sup>. En este último aspecto, la realización de una angiografía mediante TAC con contraste (angio-TAC) es una herramienta muy útil; sobre todo de cara a la planificación de la cirugía<sup>110</sup>.

En los tumores quísticos o con componente quístico, se emplea la clasificación Bosniak; que se basa en los hallazgos de la TAC. El sistema Bosniak clasifica a este tipo de tumores en cinco categorías, realizando una predicción del riesgo de malignidad y proponiendo un tratamiento para cada una de ellas<sup>111</sup>, como se puede observar en la tabla II.

En los casos en los que la TAC no sea concluyente, podemos recurrir al uso de la RMN, ya que amplía la información en cuanto a: la afectación venosa (extensión del trombo tumoral en la vena cava inferior), el estudio de un tumor renal localmente avanzado y el realce de contraste de las masas renales<sup>112 113 114</sup>. Otra indicación de la RMN es en casos de alergia al contraste yodado y gestantes sin IRC<sup>115 116</sup>.

El valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) no está establecida en el CCR y por lo tanto no es un estudio de rutina en estos pacientes<sup>117</sup>.

Para la evaluación de la afectación metastásica torácica, la prueba más precisa es la TAC de tórax<sup>118</sup>; aunque se asume que la placa simple de tórax es el requisito mínimo en la evaluación de un paciente afecto de CCR<sup>119</sup>.

Actualmente conocemos que la mayoría de las metástasis cerebrales y óseas dan síntomas al diagnóstico de las mismas<sup>120</sup>. Por ello, la TAC cerebral y de ventana ósea solamente se realiza cuando existe sospecha de afectación a dichos niveles por los síntomas, signos y datos de laboratorio<sup>121</sup>.

Tabla II: Clasificación de Bosniak de las lesiones renales quísticas

CATEGORÍA	TIPO DE QUISTE	CARACTERÍSTICAS TAC	% MALIGNIDAD
BOSNIAK I	Simple no complicado.	Pared fina, lisa y regular, contenido líquido homogéneo, bien diferenciado del parénquima renal, sin captación de contraste y sin calcificaciones.	0%
BOSNIAK II	Mínimamente complicado.	Pared regular y lisa, tabicación fina y lineal, calcificación lineal, contenido hiperdenso, homogéneo, sin captación de contraste.	<5%
BOSNIAK IIF	Moderadamente complicado.	Tabiques numerosos, engrosados, con mínima captación de contraste, con calcificaciones lineales.	5%
BOSNIAK III	Bastante complicado.	Pared engrosada, tabiques numerosos, que pueden captar contraste, calcificaciones irregulares.	50-60%
BOSNIAK IV	Muy complicado	Pared con fuerte irregularidad y nodulaciones, áreas internas heterogéneas, elementos sólidos, captación zonal de contraste.	70-100%

### 1.6.3.- Otras pruebas complementarias

La arteriografía renal y la flebografía de la vena cava inferior tienen una utilidad muy limitada para el diagnóstico de pacientes muy seleccionados.

En los pacientes que presentan cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda la realización de un renograma isotópico para optimizar el tratamiento (sobre todo en relación a conservar función renal)<sup>122</sup>.

### 1.6.4.- Biopsia renal

En los últimos años hemos visto un incremento en el uso de la biopsia renal percutánea de masas renales; dentro de tres áreas de actuación: el diagnóstico,

la vigilancia activa y las técnicas ablativas<sup>123</sup>. El objetivo de la biopsia debe ser establecer la malignidad, el tipo y el grado tumoral<sup>124</sup>. Otra indicación sería establecer la estirpe tumoral previo al tratamiento con fármacos diana en el CCR metastásico.

La biopsia con aguja gruesa aporta una alta especificidad y sensibilidad respecto a la malignidad<sup>125</sup>. A pesar de ello, un 10-20% de las biopsias renales no son concluyentes<sup>126</sup>.

#### **1.6.5.- Clasificación y Estadificación del CCR**

En general, el sistema TNM de clasificación, propuesto por la UICC (Union Internationale contre le Cancer) y la AJCC (American Joint Committee on Cancer), se recomienda para uso clínico y científico. En este sistema se señala la importancia de la extensión del tumor primario, la implicación de los ganglios linfáticos y la presencia o ausencia de metástasis<sup>127</sup>. Sin embargo, la clasificación TNM requiere mejoras continuas conforme aparecen nuevos estudios sobre factores pronósticos en CCR.

En la versión de 2009 se introdujeron cambios significativos basados en la bibliografía reciente relacionada con métodos pronósticos (tabla 3):

- Es estadio T2 se ha subdividido en T2a (tamaño entre 7 y 10 cm) y T2b (mayores de 10 cm).
- La infiltración de la glándula suprarrenal ipsilateral se clasifica como T4 si es por contigüidad y como M1 si es a distancia.
- La afectación de la vena renal por el tumor se clasifica como T3a.
- La afectación de los ganglios linfáticos se clasifica exclusivamente como N0 y N1.

En el año 2010, se ha vuelto a clasificar la afectación linfática en dos grupos: N1 y N2.

La subestratificación pT1, introducida en 2002, ha sido validada en varios estudios y ya no es motivo de controversia<sup>128 129</sup>. La estratificación del tamaño tumoral de los tumores T2, que se ha introducido recientemente en la clasificación TNM de 2009, ha sido menos estudiada<sup>130</sup>.

Desde la versión de 2002 de la clasificación TNM, la invasión de la grasa del seno renal se clasifica como pT3a. Sin embargo, los datos acumulados indican que la invasión de la grasa del seno renal tiene peor pronóstico que la invasión de la grasa perirrenal y, por lo tanto, no debería incluirse en el mismo grupo del estadio pT3a<sup>131 132</sup>.

Muchos estudios han indicado que la invasión suprarrenal tiene un valor pronóstico escaso y que los CCR con esta característica deberían clasificarse como T4<sup>133</sup>. Estos cambios se han introducido en la versión TNM más reciente<sup>134</sup>.

En clasificaciones TNM anteriores, el grupo pT3b incluía la invasión tanto de la vena renal como de la vena cava inferior. Como consecuencia de los estudios sobre el valor pronóstico independiente de la invasión de la vena cava en comparación con la de la vena renal aislada<sup>135 136</sup>, en la última versión de la clasificación TNM se han separado estos dos grupos<sup>137</sup>.

También se ha puesto en duda la exactitud de la subclasificación N1-N2<sup>138</sup>. Para una estadificación M adecuada de los pacientes con CCR han de realizarse estudios de imagen preoperatorios exactos (actualmente, TAC de tórax y abdomen).

## 1.7. TRATAMIENTO DEL CCR

El tratamiento del CCR está determinado por el estadio tumoral presente al diagnóstico. De cara a la acción terapéutica se plantean básicamente tres grupos de pacientes: aquellos con CCR localizado (estadios I y II), aquellos con CCR localmente avanzado (T3, T4, N0M0) y CCR metastásico (T1-4, N+, M+). La cirugía constituye el tratamiento curativo estándar.

**Tabla III: ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA TNM 2009****TUMOR PRIMARIO (T)****Tx** Tumor primario no puede evaluarse**T0** No existe evidencia de tumor primario**T1** Tumor  $\leq 7$  cm en su diámetro máximo, limitado al riñón**T1a**  $\leq 4$  cm**T1b**  $> 4$  cm pero  $\leq 7$  cm**T2** Tumor  $> 7$  cm en su máxima dimensión, limitado al riñón.**T2a**  $> 7$  cm pero  $\leq 10$  cm**T2b**  $> 10$  cm**T3** Tumor que se extiende a la vena renal o los tejidos perirrenales, pero sin llegar a sobrepasar la fascia de Gerota ni invadir la glándula suprarrenal ipsilateral**T3a** Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramificaciones (que contienen músculo) o que invade la grasa perirrenal y/o el seno renal (peripélvico)**T3b** Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava inferior por debajo del diafragma**T3c** Tumor que se extiende macroscópicamente a la vena cava inferior por encima del diafragma o que invade la pared de la cava**T4** Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota, incluyendo la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsilateral**GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)****Nx** Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse**N0** No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales**N1** metástasis en un ganglio linfático regional**N2** metástasis en más de un único ganglio regional**METÁSTASIS A DISTANCIA (M)****M0** no existen metástasis a distancia**M1** metástasis a distancia**TNM: GRUPOS DE ESTADIFICACIÓN****ESTADIO I** T1 N0 M0**ESTADIO II** T2 N0 M0**ESTADIO III** T3 N0 M0

T1,T2,T3 N1 M0

**ESTADIO IV** T4 cualquier N M0

Cualquier T N1 M0

Cualquier T Cualquier N M1

Solamente revisaremos el tratamiento de los dos primeros grupos; sin entrar a revisar el tratamiento del CCR metastásico, dado el objetivo de la tesis.

### **1.7.1.- CCR localizado/localmente avanzado**

#### **1.7.1.1.- Cirugía frente a no cirugía**

Existe un estudio derivado de la base de datos SEER (surveillance, epidemiology and end-results program) que compara la cirugía para masas renales menores de 4 cm y la observación/vigilancia activa. El resultado fue una ventaja para la cirugía en cuanto a la supervivencia cáncer-específica a los 5 años. Sin embargo, los pacientes del grupo de observación eran mayores y es posible que presentaran mayor comorbilidad que los tratados con cirugía<sup>139</sup>.

#### **1.7.1.2.- Nefrectomía parcial frente a nefrectomía radical**

La nefrectomía parcial (NP) por un CCR localizado depara un resultado oncológico semejante al de la cirugía radical (NR) en los tumores T1a<sup>140</sup>. Ello es independiente de la vía de abordaje quirúrgico<sup>141</sup>. Los estudios han demostrado que la nefrectomía radical se asocia a mayor mortalidad por cualquier causa tras estratificar la población por la comorbilidad de los pacientes<sup>142 143 144</sup>.

En los últimos años, la indicación de NP se está extendiendo a los T1b en grupos con experiencia y pacientes seleccionados<sup>145 146 147</sup>. Ello también se ha observado en la vía laparoscópica, en cuanto a la supervivencia global, cáncer-específica y periodo libre de recidiva<sup>148</sup>. Durante la resección parcial laparoscópica, el tiempo de isquemia intraoperatoria es mayor que con la nefrectomía parcial abierta<sup>149</sup>. La función renal a largo plazo depende del tiempo de isquemia intraoperatoria<sup>150</sup>. En los pacientes con un solo riñón, la nefrectomía parcial laparoscópica conlleva un tiempo de isquemia caliente prolongado y una mayor tasa de complicaciones. Hay más probabilidades de que se necesite diálisis transitoria o permanente<sup>151</sup>. La nefrectomía parcial con asistencia robótica es una nueva técnica que aún está en fase de evaluación<sup>152</sup>.

Las indicaciones habituales de la NP se dividen en las siguientes categorías:

- Absolutas: un solo riñón anatómico o funcional.
- Relativas: el riñón contralateral funcionante se encuentra afectado por un proceso que podría deteriorar la función renal en el futuro.
- Electivas: CCR unilateral localizado con riñón contralateral sano.

Las indicaciones relativas incluyen a las formas hereditarias de CCR, que entrañan un riesgo elevado de desarrollar un tumor en el riñón contralateral. La NP no es una alternativa en algunos pacientes con CCR localizado, como son aquellos con un tumor localmente avanzado, un deterioro importante del estado de salud general del paciente y la imposibilidad técnica para la realización de la NP. En estos casos, la NR continúa siendo el tratamiento de referencia.

#### **1.7.1.3.- Nefrectomía radical**

La nefrectomía radical, tanto abierta como laparoscópica, es el tratamiento estándar para los casos no candidatos a NP.

No existen estudios aleatorizados que comparen la vía abierta frente a la laparoscópica. En un estudio prospectivo de cohortes<sup>153</sup> y en otro retrospectivo<sup>154</sup>, los resultados oncológicos no mostraron ninguna diferencia.

En estos trabajos, se ha evidenciado así mismo una menor estancia hospitalaria y requerimiento de tratamiento analgésico a favor de la NR laparoscópica.

En cuanto a la vía laparoscópica, tanto el abordaje transperitoneal como el retroperitoneal tienen resultados oncológicos similares<sup>155 156</sup>.

Los resultados de los escasos estudios de nefrectomía robótica<sup>157</sup>, por puerto único<sup>158</sup>, etc, son prometedores, aunque con un tiempo de seguimiento corto y pocos pacientes incluidos.



#### **1.7.1.4.- Procedimientos asociados a la cirugía**

##### **1.7.1.4.1.- Suprarrenalectomía**

Un estudio prospectivo<sup>159</sup> comparó la realización de suprarrenalectomía ispilateral asociada a la NP o la NR. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia en el análisis multivariante; solamente el tamaño tumoral se comportó como un factor predictor independiente de afectación de la glándula suprarrenal. La suprarrenalectomía no está indicada cuando: la estadificación preoperatoria del tumor (TAC, RMN) muestra una glándula suprarrenal normal, los hallazgos intraoperatorios no revelan indicios de la presencia de un nódulo en la glándula suprarrenal sospechoso de ser metastático y si no hay datos de invasión directa de la glándula suprarrenal por un tumor grande ubicado en el polo superior.

##### **1.7.1.4.2.- Linfadenectomía**

No parece que una linfadenectomía ampliada o radical mejore la supervivencia a largo plazo tras una nefrectomía por tumor<sup>160</sup>. Así pues, a efectos de estadificación, la linfadenectomía puede limitarse a la región del hilio. En los pacientes con adenopatías palpables o detectadas mediante TAC debe practicarse una resección de los ganglios linfáticos afectados para obtener información suficiente en cuanto a estadificación.

##### **1.7.1.4.3.- Embolización**

La práctica de una embolización tumoral antes de la nefrectomía carece de beneficios<sup>161 162</sup>. En los pacientes que no son candidatos a la cirugía, o que presentan una enfermedad inoperable, la embolización puede controlar síntomas tales como hematuria macroscópica o dolor en el flanco<sup>163 164</sup>. La embolización antes de la resección de metástasis óseas o vertebrales hipervasculares puede reducir la hemorragia intraoperatoria<sup>165</sup>. En determinados pacientes con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas, la embolización contribuye a aliviar los síntomas<sup>166</sup>.

### 1.7.1.5.- Conclusiones

La NR laparoscópica es la técnica recomendada en los CCR T2 y para las masas renales no subsidiarios de técnicas de cirugía conservadora; dada la menor morbilidad de la técnica laparoscópica frente a la abierta. En los pacientes con estadio T1, la NP es la técnica de elección. La NP abierta es la vía estándar; siendo la vía laparoscopia y la vía robótica abordajes alternativos y factibles<sup>167</sup>.

### 1.7.1.6.- Abordajes terapéuticos alternativos a la cirugía

#### 1.7.1.6.1.- Vigilancia

Los pacientes ancianos y con elevada comorbilidad que son diagnosticados de masas renales pequeñas de forma incidental presentan una mortalidad cáncer-específica relativamente baja, así como una mortalidad aumentada debido a otras causas<sup>168 169</sup>. La vigilancia activa es la monitorización del tamaño tumoral por pruebas de imagen (ECO, TAC, RMN), reservándose la opción de tratamiento en el caso de existir progresión clínica durante el seguimiento<sup>170</sup>. En las mayores series publicadas, el crecimiento de los tumores es bajo en la mayoría de los casos y solamente un 1-2% progresan a una enfermedad metastásica<sup>171 172</sup>.

#### 1.7.1.6.2.- Técnicas ablativas percutáneas

Entre las alternativas propuestas al tratamiento quirúrgico del CCR figuran técnicas percutáneas y mínimamente invasivas guiadas por imagen: ablación por radiofrecuencia (ARF) percutánea, crioablación, ablación con microondas, ablación con láser y ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad (UCAI). Las indicaciones de las técnicas mínimamente invasivas (Guías Europeas de Urología) son lesiones corticales renales pequeñas, identificadas de manera fortuita, en pacientes ancianos, pacientes con predisposición genética a desarrollar tumores múltiples, pacientes con tumores bilaterales y pacientes con un solo riñón y un riesgo elevado de pérdida completa de la función renal tras la resección quirúrgica del tumor.

De todas las técnicas disponibles de ablación, la ARF y la crioablación son las que se han investigado más intensamente en cuanto a aplicabilidad práctica, tasa de complicaciones y seguridad oncológica<sup>173</sup>; con series publicadas con un tiempo de seguimiento intermedio<sup>174</sup>; presentando ambas técnicas mayor tasa de recidiva local que la NP.

#### **1.7.1.7.- Tratamiento adyuvante**

Los indicios actuales de que el tratamiento sistémico antitumoral adyuvante podría mejorar la supervivencia sin progresión en subgrupos seleccionados de pacientes sometidos a una nefrectomía por carcinomas renales T3 han de confirmarse en relación con su repercusión en la supervivencia global<sup>175</sup>.

Cabe la posibilidad de que los algoritmos pronósticos identifiquen a los pacientes con probabilidades de obtener los mayores beneficios clínicos del tratamiento adyuvante con terapias diana<sup>176</sup>.

Se han llevado a cabo tres tipos de abordajes al respecto: adyuvancia con citoquinas, vacunas antitumorales y con antiangiogénicos.

En la actualidad, salvo en ensayos clínicos controlados, no hay indicaciones del tratamiento adyuvante después de la cirugía.

##### **1.7.1.7.1.- Adyuvancia con citoquinas**

No han demostrado un aumento de la supervivencia, con una toxicidad asociada considerable, como se puede observar en la tabla IV<sup>176 177 178 179</sup>.

##### **1.7.7.2.- Vacunas antitumorales en adyuvancia**

En este caso, pueden aumentar el periodo libre de progresión en un subgrupo de pacientes con CCR pT3, aunque sin impacto en la supervivencia global<sup>180</sup>.

##### **1.7.1.7.3.- Ensayos clínicos en marcha con terapias diana**

Debido al avance en el conocimiento de la biología molecular del CCR y el gran avance farmacológico en el CCR metastásico que se ha derivado de

Tabla IV: Estudios de adyuvancia tras nefrectomía con citoquinas									
Estudio	Año	Criterios selección	Tratamiento	Control	N	Seguimiento	Resultado (intervención vs control)		P
Pizzocaro et al <sup>177</sup>	2001	Robson II/III	IFN-alfa	Observación	247	--	66,5% vs 66%		0,861
Messing et al <sup>178</sup>	2003	pT3-4 / N+	IFN-alfa	Observación	283	10,4 años	51% vs 55%		0,09
Clark et al <sup>176</sup>	2003	pT3-4 / N+ / M1 resecada	IL-2 a altas dosis	Observación	69	22 meses	48% vs 55%		0,431
Atzpodien et al <sup>179</sup>	2005	pT3-4 / N+ / M1 resecada	IFN-alfa + IL-2 + 5-fluorouracilo	Observación	203	4,3 años	58% vs 75%		0,028

Tabla V: Ensayos clínicos en marcha de adyuvancia a nefrectomía con fármacos diana

Estudio	Año	Criterios selección	Tratamiento	Variable principal	N esperado	Seguimiento esperado
ASSURE <sup>181</sup>	2016	CCR localmente avanzado (riesgo de progresión intermedio/alto: UISS II-IV)	Fase III: sunitinib vs sorafenib vs placebo	Periodo libre de progresión	1923	9 años
S-TRAC <sup>182</sup>	2017	Alto riesgo de recurrencia (UISS alto riesgo: T3N0-xM0/F≥2/ECOG≥1 o T4N0/NxM0,/cualquier F/ECOG o TxN1-2M0/cualquier F/ECOG)	Fase III: Sunitinib vs placebo (1 año)	Periodo libre de progresión	720	--
SORCE <sup>183</sup>	2017	Localizado alto/intermedio riesgo	Fase III: Sorafenib vs placebo	Periodo libre de metástasis	1656	
EVEREST <sup>184</sup>	2021	Localizado alto riesgo (UISS): T3N0-xM0/F≥2/ECOG≥1 o T4N0/NxM0,/cualquier F/ECOG o TxN1-2M0/cualquier F/ECOG)	Everolimus vs placebo	Periodo libre de enfermedad	1218	--
ARISER <sup>185</sup>	Finalizado periodo de reclutamiento en 2009	Localizado alto riesgo (UISS): T3N0-xM0/F≥2/ECOG≥1 o T4N0/NxM0,/cualquier F/ECOG o TxN1-2M0/cualquier F/ECOG)	Fase III: gentuximab (ac anti-CA IX) vs placebo	Periodo libre de enfermedad	864	
PROTECT <sup>186</sup>	2017	Localizado alto riesgo (UISS): T3N0-xM0/F≥2/ECOG≥1 o T4N0/NxM0,/cualquier F/ECOG o TxN1-2M0/cualquier F/ECOG)	Fase III: pazopanib vs placebo	Periodo libre de enfermedad	1500	

dicho conocimiento; se están llevando a cabo 5 ensayos clínicos en régimen de adyuvancia con antiangiogénicos y uno con un anticuerpo monoclonal. Su diseño se puede observar en la tabla V<sup>181 182 183 184 185 186</sup>.

En la reunión anual de 2015 de la ASCO (American Society of Clinical Oncology) se hizo público un análisis intermedio del estudio ASSURE, en el que no se demostró una ventaja en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad de sunitinib o sorafenib frente a placebo<sup>187</sup>.

En resumen, en el CCR localizado no existe indicación de tratamiento adyuvante tras la cirugía. En pacientes con CCR localizado de alto riesgo de progresión se puede plantear adyuvancia dentro de un ensayo clínico, exclusivamente.

## **1.7.2.- Tratamiento del CCR metastático**

### **1.7.2.1.- Nefrectomía citorreductora en CCR metastático**

La nefrectomía en estos casos solamente resulta curativa si es factible la resección quirúrgica de todos los depósitos tumorales. En la era de la inmunoterapia, un metaanálisis de 2 ensayos clínicos aleatorizados demostró una ventaja en la supervivencia en los pacientes con nefrectomía citorreductora<sup>188</sup>.

En la actualidad, existen varios ensayos clínicos en marcha para establecer el valor de la nefrectomía citorreductora con la introducción de las nuevas terapias diana.

### **1.7.2.2.- Cirugía de las metástasis**

No existen ensayos clínicos que comparen la metastasectomía con otros abordajes terapéuticos. En una revisión sistemática realizada<sup>189</sup>, se encontraron 12 estudios comparativos no aleatorizados; encontrando una ventaja de supervivencia a favor de la resección completa de las metástasis frente a la resección parcial<sup>190</sup>.

En cuanto a la comparación de la cirugía frente a otros tratamientos, existe un pequeño aumento de la supervivencia en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico<sup>191</sup>. En el caso de las metástasis óseas, la cirugía junto con la estabilización aporta mayor supervivencia que el tratamiento no quirúrgico<sup>192</sup>. En las metástasis viscerales hepáticas y pancreáticas, la metastasectomía ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia frente al tratamiento no quirúrgico<sup>193</sup>. En las metástasis cerebrales, la metastasectomía y radioterapia frente a radioterapia esterotáxica aportó mayor control local, aunque no un aumento de la supervivencia<sup>194</sup>.

### **1.7.2.3.- Radioterapia en el tratamiento de las metástasis**

Los escasos estudios publicados muestran que la radioterapia no aporta un ventaja en la supervivencia, aunque sí un mejor control local y del dolor en el caso de metástasis óseas dolorosas<sup>195</sup>.

### **1.7.2.4.- Tratamiento sistémico**

#### **1.7.2.4.1.- Interferon-alfa e Interleukina-2**

El interferon-alfa tiene una tasa de respuesta del 6-15%, con un 25% de disminución del riesgo de progresión tumoral y un beneficio en supervivencia de 3-5 meses en comparación a placebo<sup>196</sup>. Ello es más pronunciado en pacientes con histología de CCR células claras, grupo de riesgo favorable según los criterios de Motzer y metástasis pulmonares exclusivamente<sup>197</sup>.

Las tasas de respuesta a Interleukina-2 (solamente en la variedad células claras) son del 7-27%, con respuestas mantenidas en el tiempo y mayor toxicidad que el interferon<sup>198</sup>.

#### **1.7.2.4.2.- Terapias Diana**

En este momento, tanto en Europa como en Estados Unidos, han sido aprobadas nuevas drogas derivadas de la investigación de las vías de angiogénesis

y el factor inducible por hipoxia: sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, temsirolimus, everolimus y axitinib. La mayoría de estas drogas han sido testadas en CCR células claras, por lo que no existe buena evidencia sobre el tratamiento de los otros subtipos.

La mayoría de los estudios fase III emplearon los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) publicado en 2002 (era preterapias diana)<sup>199</sup>.

En la tabla VI se detallan los criterios pronósticos de Motzer en el CCR metastásico: favorable (ningún factor de riesgo), intermedio (1 o 2 factores de riesgo) y alto riesgo (3 o más factores de riesgo).

<b>Tabla VI: Criterios pronósticos de Motzer en el CCR metastásico</b>	
<b>Factor de riesgo</b>	<b>Punto de corte</b>
Karnofsky performance status	Menor de 80
Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento con interferon	Menor de 12 meses
Lactato deshidrogenada (LDH)	Mayor de 1,5 veces el límite superior del valor de referencia del laboratorio
Calcio sérico corregido	Mayor de 10 mg/dL
Hemoglobina	Menor que el punto de referencia del laboratorio

Un Consorcio Internacional (the Database Consortium Model, DCM), ha desarrollado en la era de los fármacos diana un algoritmo que añade a los criterios tradicionales de Motzer la neutrofilia y la trombocitosis, eliminando la LDH. Ha sido validado externamente para el tratamiento con terapias diana<sup>200</sup>. La clasificación en los diferentes grupos de riesgo según este último modelo (riesgo bajo: ningún factor; riesgo intermedio: 1-2 factores y riesgo alto:  $\geq 3$  factores) estratifica a los pacientes según su supervivencia específica, como puede observarse en la tabla VII.



**Tabla VII: Grupos de riesgo de Heng et al (DCM)**

Grupos de riesgo Database consortium	Mediana de supervivencia específica (meses)
Riesgo bajo	43,2
Riesgo Intermedio	22,5
Riesgo alto	7,8

Básicamente existen tres grupos de terapias diana: los inhibidores multiquinasa (sorafenib, sunitinib, pazopanib y axitinib); el bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti VEGF-A) y los inhibidores específicos de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (everolimus y temsirolimus). Todos ellos han sido aprobados en ensayos clínicos para el tratamiento del CCR metastático.

Basándonos en el algoritmo de tratamiento de las Guías Europeas de Urología<sup>201</sup>; tras estratificar los pacientes por tipo histológico y por grupos de riesgo, la secuencia de tratamiento sería (tabla VIII):

Tabla VIII: Tratamiento del CCR metastático con fármacos diana según las Guías Europeas de Urología				
Tipo de CCR	MSKCC grupo de riesgo	Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Células claras	Bajo/intermedio/alto	Sunitinib	Tratamiento previo con Citoquinas:  Sorafenib Axitinib Pazopanib	Tratamiento previo con Inhibidores de tirosinquinasa:  Everolimus
		Pazopanib		
		IFN-α/bevacizumab (Bajo/intermedio)		
Células claras	Alto riesgo (MSKCC y M+ con afectación de múltiples órganos)	Temsirolimus	Cualquiera	Cualquiera
No células claras	Cualquiera	Ausencia de evidencia clara:  Sunitinib Everolimus Temsirolimus	Ausencia de evidencia:  Cualquiera	Ausencia de evidencia:  Cualquiera

## 1.8.- Factores pronósticos

Podemos clasificar los factores pronósticos en anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

Los factores anatómicos están representados en la clasificación TNM ya comentada previamente en esta introducción: el tamaño tumoral, la invasión venosa macroscópica, la invasión de la glándula suprarrenal, la invasión de la cápsula renal y la afectación ganglionar.

Los factores histológicos comprenden: el grado de Fuhrman, el subtipo histológico, la diferenciación sarcomatoide, la invasión microvascular, la necrosis tumoral y la invasión del sistema colector.

El grado de Fuhrman es el factor pronóstico más ampliamente aceptado, habiendo sido confirmado su valor predictivo en múltiples ensayos. Incluso las versiones más recientes de clasificación, que simplifican los cuatro grados clásicos, mantiene el valor pronóstico<sup>202 203</sup>. En la última Conferencia de la ISUP (International Society of Urological Pathology), un grado nuclear simplificado basado exclusivamente en el tamaño y forma del nucleolo, ha sido propuesto para reemplazar al Grado de Fuhrman<sup>71</sup>.

El papel pronóstico del grado nuclear de Fuhrman está claramente establecido en el CCR células claras, siendo cuestionado en otros subtipos histológicos<sup>204</sup>.

En los estudios comparativos de supervivencia en función de los distintos tipos histológicos del CCR, las diferencias encontradas en el análisis univariante no han sido confirmadas en el estudio multivariante. Ello sugiere que el grado y el estadio tienen mayor peso pronóstico que el subtipo histológico<sup>205</sup>.

La diferenciación sarcomatoide es un factor de mal pronóstico, como se ha comentado previamente.

La presencia de necrosis tumoral es un factor de mal pronóstico. En los tumores de riñón, la necrosis coagulativa es la más frecuente<sup>206</sup>. Varios estudios

respaldan la presencia de necrosis como factor de mal pronóstico. En los últimos años, el porcentaje de necrosis parece aportar un valor añadido<sup>207</sup>.

La invasión del sistema colector, aunque poco frecuente, se asocia a peor pronóstico<sup>208 209</sup>.

La invasión vascular microscópica o invasión microvascular es la presencia de células tumorales infiltrando las pequeñas venas y vasos capilares. Existen estudios que demuestran su valor como factor de riesgo de mortalidad en el CCR<sup>210 211</sup>.

Otros factores como la invasión de la grasa del seno renal<sup>212</sup> y la invasión de la cápsula renal<sup>213</sup> también han sido establecidos como de mal pronóstico.

Los factores clínicos establecidos son la situación funcional, los síntomas locales, caquexia y anemia. El estado funcional puede ser evaluado empleando en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la escala de Karnofsky y el Índice de Charslon; correlacionando significativamente con el pronóstico<sup>214</sup>.

La presencia o ausencia de síntomas locales como dolor, masa palpable, hematuria, varicocele y sistémicos como caquexia y síndromes paraneoplásicos tienen valor pronóstico<sup>215</sup>. La forma de presentación (incidental o sintomático) es un factor pronóstico independiente<sup>216</sup>.

Los factores moleculares estudiados en la última década son prometedores, derivados de la investigación básica y traslacional. De momento no existe ninguno con aplicabilidad clínica; por lo que su uso es completamente experimental.

Otros factores pronósticos, sobre todo en CCR metastásico, son la neutrofilia, la trombocitosis, la elevación sérica de las enzimas hepáticas, los marcadores inflamatorios y la anemia<sup>217</sup>.

### **1.9.- Modelos predictivos y nomogramas en CCR localizado**

Existen varios tipos de modelos predictivos en CCR. En los casos de CCR metastásico predicen la supervivencia global y la libre de progresión, habiendo sido expuestos previamente en el apartado de CCR metastásico.

Evaluaremos a continuación los modelos pronósticos existentes en CCR localizado. En el CCR localizado se han intentado desarrollar herramientas que nos permitan predecir básicamente tres variables en el paciente tratado con nefrectomía por un CCR localizado: la supervivencia global, la supervivencia cáncer-específica y el intervalo libre de recurrencia; tanto pre como postnefrectomía.

### **1.9.1.- Modelos predictivos prenefrectomía**

En el año 2001, investigadores del John Hopkings Medical Institution crearon un modelo basado en la presencia de síntomas al diagnóstico y el tamaño clínico del tumor para predecir la recidiva tumoral tras nefrectomía; no alcanzando el punto de corte generalmente establecido del 70%<sup>218</sup>.

Un segundo modelo predictivo de recidiva tumoral prequirúrgico desarrollado por Cindolo et al basado en síntomas al diagnóstico y el tamaño tumoral prequirúrgico alcanzó un 75% de capacidad discriminatoria en la validación externa en población asiática<sup>219</sup>.

Más recientemente, un nomograma basado en el sexo, el tamaño tumoral, la presencia de síntomas, la afectación linfática y la necrosis en las pruebas de imagen alcanzó un 80% de discriminación en la validación interna<sup>220</sup>. En la tabla IX especificamos los diferentes modelos predictivos existentes aplicables a los pacientes de forma previa a la nefrectomía.

### **1.9.2.- Nomogramas predictivos de recidiva postnefrectomía**

Existen tres nomogramas importantes que predicen recurrencia tras nefrectomía.

El nomograma de Leibovich et al<sup>222</sup> es aplicable a casos de CCR células claras exclusivamente e incluye las variables T, N, tamaño tumoral, grado de Fuhrman y necrosis. Ha sido validado de forma externa, con un 78% de capacidad predictiva<sup>223</sup>.

Tabla IX: Modelos predictivos pre-nefrectomía en CCR localizado

Estudio y año	Forma de predicción	Fuente de los datos	N	Variables	Exactitud
Yaicioglu et al <sup>218</sup> 2001	Grupos de riesgo	Monoinstitucional	296	Clinica (incidental/sintomático)  Tamaño clínico	65-66  (validación externa)
Cindolo et al <sup>219</sup> 2003	Grupos de riesgo	Multinstitucional	650	Clinica (incidental/sintomático)  Tamaño clínico	67-75  (validación externa)
Brookman- Amissah et al <sup>221</sup> 2009	Grupos de riesgo	Multinstitucional	771	Tamaño clínico  Plaquetocrito	72  (validación interna)
Raj et al <sup>220</sup> 2008	Nomograma	Multinstitucional	2517	Sexo  Tamaño por imagen  N por imagen  Necrosis por imagen  Presentación clínica	80    (validación interna)

El nomograma de Kattan et al<sup>224</sup> es válido para los pacientes con CCR tipo células claras, papilar y cromóforo, incluyendo TNM, tamaño tumoral, síntomas al diagnóstico y subtipo histológico. En los ensayos de validez externa alcanzó una capacidad predictiva del 61% en población francesa<sup>225</sup>, un 75% en población norteamericana y un 84% en población china<sup>226</sup>.

El nomograma de Sorbellini et al<sup>227</sup> es aplicable a pacientes con CCR células claras e integra T, tamaño tumoral, grado de Fuhrman, invasión vascular y necrosis. Solamente ha sido validado externamente en población asiática (76% y 79% de capacidad predictiva)<sup>228</sup>.

En la tabla X se detallan las características más importantes de los 3 modelos.

### **1.9.3.- Nomogramas predictivos de supervivencia cáncer específica**

Existen herramientas creadas para predecir la supervivencia en pacientes con CCR localizado, tanto pre como postcirugía.

El nomograma de Kutikov es aplicable a CCR localizado e incluye las variables raza, sexo y tamaño tumoral<sup>229</sup>.

### **1.10.- Nomogramas predictivos de supervivencia cáncer específica aplicables a pacientes en cualquier estadio tumoral tratados con nefrectomía**

Existen multitud de nomogramas que predicen supervivencia tanto global como cáncer específica en pacientes tratados con nefrectomía, con independencia del estadio TNM al diagnóstico.

Investigadores de la Universidad de California (UCLA) han publicado dos versiones de un nomograma en el año 2001<sup>230</sup> y 2002<sup>231</sup> (UISS), con una capacidad predictiva del 86% en población occidental<sup>232</sup>.

También en el año 2002 se publicó el nomograma llamado SSIGN<sup>233</sup>, con una capacidad predictiva del 82% en población norteamericana y del 88% en población europea<sup>234</sup>.

Tabla X: Modelos predictivos de recurrencia tras nefrectomía					
Estudio y año	Forma de predicción	Fuente de los datos	N	Variables	Exactitud
Kattan et al <sup>224</sup> (año 2001)	Nomograma	Monoinstitucional	601	Clinica(incidental/sintomático local o sistémico)	61-84
				Histología	(validación externa)
				(cromóforo/papilar/células claras)	74
Sorbellini et al <sup>227</sup> (año 2005)	Nomograma	Monoinstitucional	701	T año 1997	(validación interna)
				Tamaño tumoral	
				Clinica(incidental/sintomático local o sistémico)	68-79
Leibovich et al <sup>222</sup> (año 2003)	Grupos de riesgo	Monoinstitucional	1671	Tamaño tumoral	(validación externa)
				Grado de Fuhrman	
				Necrosis	84
				Invasión vascular	(validación interna)
				T año 2002	
				Estadio T 2002	70-80
				Tamaño tumoral (mayor o menor de 10 cm)	(validación externa)
				Grado de Fuhrman	
				Necrosis	84
				Estadio N 2002	(validación interna)



Tabla XI: Modelos predictivos de Supervivencia en paciente con CCR en cualquier estadio tratados con cirugía					
Estudio y año	Forma de predicción	Fuente de los datos	N	Variables	Exactitud
Zisman et al <sup>230</sup> UISS (año 2001)	Grupos de riesgo	Monoinstitucional	661	pTNM año 1997 ECOG Grado de Fuhrman	64-86 (validación externa)
Zisman et al <sup>231</sup> UISS (año 2002)	Árbol de decisión	Monoinstitucional	814	pTNM año 1997 ECOG Grado de Fuhrman	64-86 (validación externa)
Karakiewicz et al <sup>235</sup> (año 2007)	Nomograma	Multiinstitucional	2530	pTNM 2002 Tamaño tumoral Grado de Fuhrman Síntomas (ninguno, local, sistémico)	75-89 (validación externa)
Frank et al <sup>233</sup> SSIGN (año 2002)	Grupos de riesgo	Monoinstitucional	1801	pTNM año 1997 Tamaño tumoral Grado nuclear Necrosis	75-88 (validación externa) 84 (validación interna)

Karakiewicz et al<sup>235</sup> publicaron en el año 2007 un nomograma predictivo de supervivencia cáncer específica con un 89% de capacidad predictiva en los ensayos de validación externa.

Existen también nomogramas que predicen la supervivencia condicionada (probabilidad de sobrevivir ajustada al intervalo libre de enfermedad) tras nefrectomía. Uno de ellos es una derivada del de Karakiewicz que predice supervivencia condicionada a 1, 2, 3, 5 y 10 años<sup>236</sup>.

En la tabla XI resumimos las principales características de los modelos existentes.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS

Un modelo predictivo es una representación matemática de un aspecto de la realidad que permite predecir comportamientos futuros basándose en el conocimiento actual.

Los modelos predictivos en la práctica clínica se basan en unas variables pronósticas (clínicas, patológicas, etc.) para cuantificar el riesgo, de forma individualizada, de desarrollar una enfermedad, presentar una recidiva o morir a causa de la enfermedad.

El interés creciente por la medicina individualizada ha reforzado la utilidad de los modelos predictivos para la toma de decisiones en la práctica clínica.

En la práctica clínica la predicción está íntimamente relacionada con la identificación de factores de riesgo, pronósticos o predictores. La elaboración de un modelo predictivo se basa en una metodología que pasa por las siguientes fases: construcción del modelo estadístico, estudio de su capacidad discriminativa y su calibración, estudio de su validez tanto interna como externa y su adaptabilidad e impacto en la práctica clínica.

En la literatura internacional existen varios modelos predictivos con variables clínicas que se pueden agrupar en modelos para predecir la recidiva/mortalidad en el paciente no metastático y modelos para predecir la mortalidad en pacientes metastáticos. Entre los primeros destacan el de Kattan<sup>224</sup>, el de la Universidad de California-Los Ángeles (UCLA)<sup>231</sup>, el de la Clínica Mayo (SSIGN)<sup>233</sup> y el del Karakiewicz<sup>235</sup>; que ya han sido comentados en la introducción. En la literatura nacional no hemos encontrado modelos predictivos para el cáncer renal, pero si existen algunas tesis doctorales que versan sobre este aspecto como son: la del Dr. Pascual Regueiro sobre un modelo predictivo de progresión (Zaragoza 2008)<sup>237</sup> o la del Dr. Martínez Salamanca sobre un modelo predictivo de supervivencia y mortalidad en pacientes con extensión venosa tumoral (Madrid 2011)<sup>238</sup>.

Por lo tanto, la elaboración de un modelo predictivo de recidiva tumoral con nuestros pacientes nos proporcionaría una herramienta clínica muy útil para predecir de forma individual la probabilidad de recidiva en el tiempo. Esto podría cambiar nuestra práctica clínica en nuestros pacientes, sobre todo en el esquema de seguimiento y en la valoración de tratamiento adyuvante.

## OBJETIVOS

### 2.1 - Objetivo principal

Elaborar un modelo predictivo de recidiva a los 3, 5 y 8 años basándonos en las variables patológicas post-cirugía en los pacientes con cáncer de riñón tratado con nefrectomía.

### 2.2 - Objetivos secundarios

1. Describir las características generales de nuestra serie de pacientes con cáncer de riñón tratados con nefrectomía total o parcial.
2. Describir la evolución en el tiempo de nuestra serie en función de las variables patológicas.
3. Identificación de las variables pronósticas patológicas relacionadas con la recidiva tumoral.
4. Implementación de los modelos predictivos generados a los 3, 5 y 8 años en una hoja de cálculo de Excel que nos sea útil para estimar la probabilidad de recidiva en la práctica clínica diaria.





### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



### 3.1 – Periodo de estudio

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de tumor de riñón y tratados con nefrectomía total o parcial durante el periodo de tiempo comprendido entre 1989-2009 (21 años), en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

### 3.2 – Obtención de los datos

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Se han introducido los datos obtenidos en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La última actualización de los pacientes se ha realizado en diciembre del año 2012.

### 3.3 – Población del estudio

Se identificaron 775 casos, se excluyeron 41 casos con neoformaciones benignas (23 casos de oncocitomas y 18 de angiomiolipomas). Por lo tanto, quedaron para su análisis 734 pacientes.

### 3.4 – Descripción de las variables estudiadas

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables para su estudio.

#### 3.4.1 – Variables demográficas

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)
- Sexo (hombre/mujer).
- Peso en kg.
- Talla en metros

- Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula  $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura(metros)}^2$ .
- El IMC se categorizó en:
  - Infrapeso -  $\leq 18,49 \text{ kg/m}^2$ .
  - Normal -  $18,5 - 24,99 \text{ kg/m}^2$ .
  - Sobrepeso -  $25 - 29,99 \text{ kg/m}^2$ .
  - Obesidad -  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- Hábito tabáquico (Sí/No).
- Enfermedades asociadas. Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson<sup>239</sup> y posteriormente se calculó el índice de comorbilidad mediante la suma de la puntuación<sup>240</sup>:
  - Infarto de miocardio – 1 punto.
  - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.
  - Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
  - Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
  - Deterioro cognitivo – 1 punto.
  - Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
  - Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
  - Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
  - Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
  - Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
  - Hemiplejia – 2 puntos.
  - Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina  $> 3 \text{ mgr/dl}$ ) – 2 puntos.
  - Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.

- Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
- Leucemias – 2 puntos.
- Linfoma – 2 puntos.
- Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
- HIV definido no incluye portadores asintomáticos – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- ☐ Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
- ☐ Comorbilidad baja: 2 puntos.
- ☐ Comorbilidad alta:  $\geq 3$  puntos.

### 3.4.2 – Manifestaciones clínicas

- Hematuria (Sí/No).
- Dolor lumbar (Sí/No).
- Existencia de otros síntomas como: síndrome constitucional, fiebre, etc.
- Tipo de diagnóstico (incidental/sintomático).
- Los paciente fueron clasificados preoperatoriamente según el sistema de clasificación de la American Society of Anesthesiologist (ASA) en:
  - ASA I – Paciente sano.
  - ASA II – Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
  - ASA III - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc
  - ASA IV - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se

puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

- ASA V - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

### 3.4.3 – Variables analíticas recogidas

- Anemia ( $Hb < 10$  ng/dL).
- Alteraciones del recuento de leucocitos ( $> 11000$  leucocitos/mL o  $< 4000$  leucocitos/mL).
- Alteraciones del recuento de plaquetas ( $> 400000$  plaquetas/mL o  $< 150000$  plaquetas/mL).
- Alteraciones de las pruebas de coagulación (Tiempo de Quick  $> 14$  segundos y/o Tiempo de tromboplastina parcial activado  $> 43$  segundos y/o International normalized ratio  $> 1,5$ ).
- Alteraciones de las pruebas de función hepáticas [Gamma Glutamyltransferasa (GGT)  $> 58$  U/L; Fosfatasa alcalina  $> 93$  U/L; Aspartato aminotransferasa (AST)  $> 58$  U/L; Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)  $> 38$  U/L; alanino aminotransferasa (ALT)  $> 41$  U/L].
- Alteraciones de los marcadores (VSG  $> 15$  en varones y de 20 en mujeres y PCR  $> 4$  mg/L).

### 3.4.4 – Pruebas diagnósticas realizadas

- Pruebas diagnósticas de imagen:
  - Urografía intravenosa.
  - Ecografía.

- Tomografía axial computarizada.
  - Resonancia Magnética Nuclear.
- Función renal medida con creatinina sérica.

#### 3.4.5 – Características clínicas del tumor

- Tamaño tumoral medido en cm en la TAC.
- Lateralidad (derecho/izquierdo/bilateral).
- Localización tumoral (polo superior/mesorrenal/polo inferior).
- Tumoración exofítica (Sí/No).
- Multiplicidad tumoral (único/múltiple).
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2009<sup>241</sup>.

#### 3.4.6 – Tratamiento quirúrgico realizado

- Fecha de cirugía.
- Tipo de nefrectomía (total/parcial).
- Vía de acceso (lumbotomía/laparotomía/laparoscópica).
- Existencia de clampaje del pedículo vascular (Sí/No).
- Tiempo de clampaje del pedículo vascular en minutos.
- Resección de metástasis concomitante (Sí/No).

#### 3.4.7 – Complicaciones postquirúrgicas

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo<sup>242</sup>:



- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.
- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Grado V – Exitus.

### 3.4.8 – Variables anatomo-patológicas

- Tipo celular.
  - Carcinoma de células claras.
  - Carcinoma papilar tipo 1 y 2.
  - Carcinoma cromóforo.
  - Grupo mixto: tumor de tubo colectores de Bellini, tumor asociado a translocación, otros.
- Grado de Fuhrman, agrupado en 2 categorías (G1-2 y G3-4).
- Existencia de diferenciación sarcomatoide (Sí/No).
- Existencia de necrosis tumoral (Sí/No) y su extensión (aislada  $\leq 20\%$ /extensa  $> 20\%$ ).
- Estadio patológico (TNM-UICC 2009).
- Tamaño en cm. de la neoformación.
- Existencia de multifocalidad (Sí/No).
- Infiltración vascular (Sí/No).
- Afectación de los márgenes quirúrgicos de resección (Sí/No).

### 3.4.9 – Seguimiento y evolución

- Existencia de recidiva (Sí/No) y localización de la misma. Se considera recidiva la aparición de una recurrencia en el mismo riñón, en el riñón contralateral y/o la aparición de metástasis en otros órganos.
- Fecha de la recidiva.
- Supervivencia libre de recidiva (fecha de recidiva – fecha de cirugía).
- Tipo de tratamiento si recidiva, respuesta al mismo y toxicidad asociada.
- Situación en el momento de la última revisión.
  - Vivo sin enfermedad.
  - Vivo con enfermedad.
  - Muerto por cáncer renal.
  - Muerto por 2º tumor.
  - Muerto por otras causas.
- Seguimiento de la serie (fecha revisión-fecha de cirugía).
- Supervivencia post-recidiva (fecha de revisión-fecha de recidiva).
- Supervivencia global (fecha de cirugía – fecha de última revisión o fecha de exitus).
- Necesidades de diálisis (Sí/No).
- En los pacientes que desarrollaron enfermedad metastásica:
  - Analítica con calcio, LDH, FA, neutrófilos, etc.
  - Escala de Karnofsky:
    - ☐ 100: Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
    - ☐ 90: Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.

- ☐ 80: Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
  - ☐ 70: Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
  - ☐ 60: Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
  - ☐ 50: Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
  - ☐ 40: Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
  - ☐ 30: Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
  - ☐ 20: Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
  - ☐ 10: Moribundo.
  - ☐ 0: Fallecido.
- o Clasificación de los pacientes con recidiva metastásica según el grupo de riesgo de Motzer<sup>243</sup>:
    - ☐ Bajo: 0 factores
    - ☐ Intermedio: 1-2 factores
    - ☐ Alto: 3 o más factores
  - o Clasificación de los pacientes con recidiva metastásica según el grupos de riesgo de Heng<sup>244</sup>:
    - ☐ Favorable: 0 factores.
    - ☐ Intermedio: 1-2 factores.
    - ☐ Pobre: 3-6 factores.

### 3.5 – Confidencialidad de los datos

Después de realizada la última actualización y la depuración de los datos se procedió a la anonimización de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica

15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm 298, de 14 de diciembre de 1989).

### 3.6 – Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, porcentaje, etc.).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia en función de las variables clínicas o patológicas. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de long-rank. La significación estadística se consideró cuando existió una  $p < 0,05$ .

Para el cálculo del modelo predictivo de recidiva se han eliminado los pacientes que presentaban metástasis en el momento del diagnóstico y se ha procedido a realizar un corte transversal en la base de datos a los 3, 5 y 8 años. Por lo tanto, la base de datos la hemos convertido en un estudio de 3 cohortes. De tal forma que solo se evalúan los pacientes que han presentado recidiva a los 3, 5 u 8 años y los que no han presentado recidiva y que tienen un seguimiento superior a los 3, 5 u 8 años. Los pacientes que presentaron recidiva después de los 3 años en el corte transversal de los 3 años se contabilizaron como que no han tenido recidiva, y de la misma forma a los 5 y 8 años.

Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística binaria para identificar primero las variables predictoras y posteriormente las variables predictoras independientes. Las variables significativas y las que presentaron una tendencia a la significación ( $p < 0,1$ ) se incluyeron en el análisis

multivariante.

Se calculó la probabilidad individual de la aparición de la recidiva a los 3, 5 y 8 años según la ecuación general (función logística)<sup>245 246</sup>:

Dónde: 
$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

- **Y** es la variable dependiente (recidiva bioquímica si).
- **X1, X2, X3, ..., Xk** son las variables independientes identificadas.
- **$\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$**  son los parámetros del modelo.
- **exp** es la función exponencial simplificada. Corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis. El número **e** es la constante de Euler base de los logaritmos neperianos cuyo valor en milésimas es de 2,718.

En los modelos predictivos la validación se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*. La calibración (grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada) se calculó mediante la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. La discriminación es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no.

El test de Hosmer-Lemeshow, consiste en establecer los deciles de riesgo o probabilidad predicha por el modelo de presentar el evento, y en cada una de las categorías se comparan los valores observados y los predichos, tanto para los que tiene el resultado explorado como para los que no lo tienen. Si el test de la Chi cuadrado no muestra significación estadística indicará que existe una elevada coincidencia entre observados y esperados y, por lo tanto, existirá un “*buen ajuste*” del modelo.

La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad, especificidad y la exactitud global, así como con la construcción de una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva. De esta forma un área bajo la curva de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula, cuando llega al 0,70 la capacidad de discriminación es aceptable, si es de 0,80 se considera buena y, perfecta cuando llega a 1<sup>247</sup>.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.



## **4. RESULTADOS**





## 4.1 – ANÁLISIS DE LA SERIE. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se analizan los 734 pacientes válidos.

### 4.1.1 – Variables demográficas

#### 4.1.1.1 – Distribución por edad

La edad media fue de  $62,76 \pm 12,72$  (17-89) con una mediana de 65 años.

Los mayores de 60 años representaron el 62,1% de los pacientes intervenidos como se observa en la tabla XII:

Tabla XII: Distribución por grupos de edades			
EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 50	136	18,5%	
51-60	142	19,3%	37,9%
61-70	229	31,2%	69,1%
71-80	188	25,6%	94,7%
> 80	39	5,3%	100%
Total	734	100%	

#### 4.1.1.2 – Distribución por sexo

El 66,9% de los pacientes intervenidos fueron varones como se detalla en la tabla XIII:

Tabla XIII: Distribución por sexo		
SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Varón	491	66,9%
Mujer	243	33,1%
Total	734	100%

#### 4.1.1.3 – Datos antropométricos

La media de peso fue de  $76,36 \pm 12,14$  (45-150), con una mediana de 78 kg.

La media de estatura fue de  $1,66 \pm 0,1$  (1,40-1,87), con una mediana de 1,67 metros.

La media de IMC fue de  $27,46 \pm 3,96$  (11,2-58,6), con una mediana de 27,25 kg/m<sup>2</sup>.

El 48,9% de los pacientes tenía sobrepeso y el 21,1% eran obesos como se observa en la tabla XIV:

Tabla XIV: Distribución por grupos peso			
IMC	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bajo	4	0,5%	
Normal	148	20,2%	20,7%
Sobrepeso	359	48,9%	69,6%
Obesidad	155	21,1%	90,7%
Desconocido	68	9,3%	100%
Total	734	100%	

#### 4.1.1.4 – Hábito tabáquico

El 60,5% tenían hábito tabáquico en el momento del diagnóstico como se detalla en la tabla XV:

Tabla XV: Distribución por hábito tabáquico		
TABACO	Frecuencia	Porcentaje
Sí	444	60,5%
No	290	39,5%
Total	734	100%

#### 4.1.1.5 – Patologías asociadas en el momento del diagnóstico

El 88,7% de los pacientes presentaron patología asociada como se detalla en la tabla XVI:

**Tabla XVI: Distribución por patología previa**

<b>PATOLOGÍA PREVIA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje acumulado</b>
<b>Sí</b>	651	88,7%	
<b>No</b>	82	11,2%	99,9%
<b>Desconocida</b>	1	0,1%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

El 80,7% de los pacientes tenían patología asociada cardiovascular como se observa en la tabla XVII:

**Tabla XVII: Distribución por sistema afectado por patología previa**

<b>SISTEMA AFECTADO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cardiovascular</b>	592	80,7%
<b>Endocrino</b>	391	53,3%
<b>Respiratorio</b>	196	26,7%
<b>Digestivo</b>	108	14,7%
<b>Neurológico</b>	61	24,1%

El 24,1% (177 pacientes) tenían una neoplasia previa distinta al tumor de riñón. En la tabla XVIII se detalla por sexo y por frecuencia.

**Tabla XVIII: Neoplasias previas por sexo**

<b>SEXO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Varón:</b>	131	26,7%
• <b>Próstata</b>	51	10,4%
• <b>Vejiga</b>	22	4,5%
• <b>Pulmón</b>	16	3,2%
<b>Mujer:</b>	46	18,9%
• <b>Mama</b>	21	8,6%

El 10,7% (19) de los pacientes con patología tumoral previa tenían 2 o más neoplasias.

Según el índice de comorbilidad de Charlson el 45,5% tenían una comorbilidad alta (3 o más puntos) como se observa en la tabla XIX:

**Tabla XIX: Índice de comorbilidad de Charlson agrupado**

CHARLSON	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	74	10,1%	
1	159	21,7%	31,7%
2	167	22,8%	54,5%
≥ 3	334	45,5%	100%
Total	734	100%	

#### 4.1.2 – Manifestaciones clínicas

El 32,8% (241 casos) de los pacientes presentaban síntomas relacionados con la neoplasia renal en el momento del diagnóstico. En 174 (23,7%) pacientes se objetivó hematuria y 179 (24,4%) presentaron dolor lumbar asociado o no a la hematuria. La existencia de un síndrome constitucional fue la tercera manifestación clínica más frecuente afectando a 90 (12,3%) pacientes, asociado o no a los otros 2 síntomas.

El 67,2% (493 casos) de los pacientes no presentaban síntomas en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, el diagnóstico se realizó de forma incidental.

El 59,9% de los pacientes fueron clasificados como ASA II según la clasificación de la American Society of Anesthesiologist, como se observa en la tabla XX:

**Tabla XX: Clasificación según la American Society of Anesthesiologist**

ASA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
I	42	5,7%	
II	440	59,9%	65,7%
III	251	34,2%	99,9%
IV	1	0,1%	100%
Total	734	100%	

#### 4.1.3 – Variables analíticas recogidas

En 263 pacientes no se detectó ninguna alteración en la analítica. En el resto de los pacientes se detectó al menos una alteración analítica como se detalla en la tabla XXI.

Tabla XXI: Distribución de las alteraciones analíticas encontradas

Analíticas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Anemia:</b>			
• No	430	58,6%	
• Sí	263	35,8%	94,4%
• Desconocido	41	5,6%	100%
<b>Plaquetas:</b>			
• Normales	555	75,6%	
• Trombopenia	89	12,1%	87,7%
• Trombocitosis	49	6,7%	94,4%
• Desconocido	41	5,6%	100%
<b>Leucocitos:</b>			
• Normales	527	71,8%	
• Leucopenia	60	8,2%	80%
• Leucocitosis	106	14,4%	94,4%
• Desconocido	41	5,6%	100%
<b>Coagulación básica:</b>			
• Normal	602	82%	
• Alterada	112	15,3%	97,3%
• Desconocida	20	2,7%	100%
<b>Función hepática:</b>			
• Normal	538	73,3%	
• Alterada.	180	24,5%	97,8%
• Desconocida	16	2,2%	100%
<b>Marcadores inflamación (VSG/PCR):</b>			
• Normal	498	67,8%	
• Elevados	231	31,5%	99,3%
• Desconocido	5	0,7%	100%

#### 4.1.4 - Pruebas diagnosticas realizadas y características del tumor

##### 4.1.4.1 – Pruebas diagnósticas realizadas

En todos los pacientes el diagnostico se realizó mediante TAC. En 34 (4,6%) pacientes fue necesario una resonancia magnética y en 4 (0,5%) casos fue necesario una arteriografía para terminar de tipificar la neoformación.

La media de creatinina sérica fue de  $1,05 \pm 0,63$  (0,44-7), con una mediana de 1 mg/dl. El 6,1% (45 casos) de los pacientes fue diagnosticado de insuficiencia renal precirugía.

##### 4.1.4.2 – Características del tumor por TAC

La media de tamaño tumoral medido por TAC fue de  $5,87 \pm 3,10$  (0,8-20), con una mediana de 5 cm. El 38,6% de los pacientes presentaron un tumor menor de 4 cm. y el 72,5% fueron menores o iguales de 7 cm., como se detalla en la tabla XXII:

Tabla XXII: Clasificación según tamaño tumoral medido por TAC			
Tamaño (cm.)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
$\leq 4$	283	38,6%	
$>4$ y $\leq 7$	249	33,9%	72,5%
$>7$ y $\leq 10$	137	18,7%	91,1%
$> 10$	65	8,9%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

El 51,4% (377 casos) de las neoformaciones afectaron al riñón derecho, como se detalla en la tabla XXIII:

Tabla XXIII: Lateralidad de la neoformación			
RIÑÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Derecho</b>	377	51,4%	
<b>Izquierdo</b>	349	47,5%	98,9%
<b>Bilateral</b>	8	1,1%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

La neoformación se localizó en el 40,3% de los casos en el polo superior como se observa en la tabla XXIV:

Tabla XXIV: Localización de la neoformación			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Polo superior</b>	296	40,3%	
<b>Mesorrenal</b>	256	34,9%	75,2%
<b>Polo inferior</b>	182	24,8%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

La forma de crecimiento exofítica fue la más frecuente afectando al 78,2% (574 casos) de los pacientes. Solo en 29 casos la tumoración fue múltiple en la TAC, lo que supone un 4% de multifocalidad sospechada. Doce pacientes tenían 2 tumores, en 20 casos se diagnosticaron 3 neoformaciones y los 7 restantes tenían 4 o más neoformaciones.

#### 4.1.5 – Estadificación clínica

El 88,7% (651 casos) de los pacientes se estadificó clínicamente como localizado (T1-2), el resto de la estadificación se detalla en la tabla XXV:

Tabla XXV: Estadificación clínica			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Localizado</b>	651	88,7%	
<b>Localmente avanzado</b>	36	4,9%	93,6%
<b>Afectación ganglionar</b>	30	4,1%	97,7%
<b>Afectación metastásica</b>	17	2,3%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

Los pacientes clasificados según la TNM del 2009 se detallan en la tabla XXVI:



Tabla XXVI: Estadificación clínica según TNM - 2009

Estadio	N0M0	N+M0	N+/-M+	Total
<b>T1a</b>	322 (98,2%)	1 (0,3%)	5 (1,5%)	328 (44,7%)
<b>T1b</b>	203 (94,9%)	9 (4,2%)	2 (0,9%)	214 (29,2%)
<b>T2a</b>	73 (91,3%)	3 (3,8%)	4 (5%)	80 (10,9%)
<b>T2b</b>	53 (86,9%)	7 (11,5%)	1 (1,6%)	61(8,3%)
<b>T3a</b>	22 (71%)	5 (16,1%)	4 (12,9%)	31 (4,2%)
<b>T3b</b>	12 (75%)	3 (18,8%)	1 (66,7%)	16 (2,2%)
<b>T3c</b>	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	3 (0,4%)
<b>T4</b>	1 (100%)	0	0	1 (0,1%)
<b>Total</b>	687 (93,6%)	30 (4,1%)	17 (2,3%)	734

El órgano más afectado por las metástasis fue el pulmón en 8 pacientes y después las suprarrenales en 7 casos.

#### 4.1.6 – Tratamiento quirúrgico realizado

En el 39,4% de los casos la vía de acceso para la cirugía fue laparoscópica, detallándose en la tabla XXVII:

Tabla XXVII: Vía de acceso quirúrgica

Vía acceso	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Laparotomía anterior</b>	260	35,4%	
<b>Lumbotomía</b>	185	25,3%	60,6%
<b>Laparoscópica</b>	289	39,4%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

Se realizó nefrectomía radical en el 80,9% de los casos, el resto de las técnicas se detalla en la tabla XXVIII:

Tabla XXVIII: Técnica quirúrgica realizada			
Vía acceso	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Nefrectomía radical	594	80,9%	
Nefrectomía parcial	119	16,2%	97,1%
Tumorectomía	21	2,9%	100%
Total	734	100%	

Cuando se realizó cirugía conservadora únicamente se realizó clampaje del pedículo vascular en 60 (8,2%) pacientes. La media de tiempo de clampaje fue de  $26 \pm 9$  (10-45), con una mediana de 25 minutos.

De los 17 pacientes con metástasis al diagnóstico en 9 (52,9%) se realizó la resección de las mismas en el mismo acto quirúrgico.

#### 4.1.7 – Complicaciones post-quirúrgicas

El 76,7% (563 casos) de los pacientes no presentaron complicaciones. La mortalidad fue solo del 0,4%. El grado según la clasificación de Clavien-Dindo de los 171 (23,3%) pacientes con complicaciones se detallan en la tabla XXIX:

Tabla XXIX: Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo			
Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	563	76,7%	
I	46	6,3%	83%
II	92	12,5%	95,5%
III	18	2,5%	98,3%
IV	12	1,6%	99,6%
V	3	0,4%	100%
Total	734	100%	

#### 4.1.8 – Variables patológicas

La variedad histológica más frecuentemente referida en el informe patológico fue el carcinoma de células claras en el 71,8% (527 casos) de los pacientes. En la tabla XXX se detallan el resto de las estirpes encontradas:

Tabla XXX: Variedades histológicas de las neoplasias extirpadas

Histología	Frecuencia	Porcentaje
C. de céls. Claras	527	71,8%
C. papilar tipo 1	70	9,5%
C. papilar tipo 2	44	6%
C. cromóforo	71	9,7%
C. conduc. Bellini	4	0,5%
C. asociado a traslocación	2	0,3%
Indeterminable	4	0,5%
Otros	12	1,6%
<b>Total</b>	<b>734</b>	<b>100%</b>

El 44,3% (325 casos) de los pacientes presentaron un grado II de Furhman, el resto se detalla en la tabla XXXI:

Tabla XXXI: Grados de Furhman

Furhman	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grado 1	35	4,8%	
Grado 2	325	44,3%	49,1%
Grado 3	282	38,4%	87,5%
Grado 4	79	10,8%	98,3%
Desconocido	13	1,8%	100%
<b>Total</b>	<b>734</b>	<b>100%</b>	

Solamente el 6,7% (49 casos) de los pacientes presentó diferenciación sarcomatoide y el 33,9% (249 casos) presentaron necrosis en la pieza, siendo extensa en el 65,9% (164 casos) de los pacientes. En la tabla XXXII se detallan los hallazgos en estas variables:

Tabla XXXII: Otras hallazgos patológicos		
Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
<b>Dif. Sarcomatoide</b>		
• Sí	49	6,7%
• No	677	92,2%
• Desconocido	8	1,1%
<b>Necrosis tumoral:</b>		
• Sí	249	33,9%
o Aislada	85	34,1%
o Extensa	164	65,9%
• No	476	64,9%
• Desconocido	9	1,2%
<b>Infiltración vascular:</b>		
• No	611	83,2%
• Sí	123	16,8%
<b>Márgenes de resección:</b>		
• Negativo	717	97,7%
• Positivo	17	2,3%
<b>Multifocalidad tumoral(*):</b>		
• No	594	80,3%
• Sí	117	19,7%

(\*) – Solo en los pacientes tratados con nefrectomía radical

La media del tamaño tumoral medido en la pieza quirúrgica fue de  $6,06 \pm 3,36$  (1-20), con una mediana de 5 cm.

El margen de resección tumoral fue negativo en el 97,7% (717 casos) de los pacientes.

En el 16,8% (123 casos) se objetivó invasión vascular microscópica en la pieza.

En el 15,9% (117 casos) se observó en el estudio patológico multifocalidad.

En cuanto a la multifocalidad oculta o no sospechada mediante las técnicas de imagen previas a la cirugía, en nuestra serie fue de 11,9% (n=88).

#### 4.1.9 – Estadificación patológica

El 76,6% (562 casos) de los pacientes presentaron una neoplasia clínicamente localizada al riñón. En la tabla XXXIII se detallan los pacientes clasificados según el estadio pT:

Tabla XXXIII: Estadificación patológica según TNM – 2009			
Estadio	N0	N+	Total
<b>T1a</b>	272 (98,9%)	3 (1,1%)	275
<b>T1b</b>	164 (100%)	0	164
<b>T2a</b>	76 (97,4%)	2 (2,6%)	78
<b>T2b</b>	45 (100%)	0	45
<b>T3a</b>	126 (89,4%)	15 (10,6%)	141
<b>T3b</b>	20 (80%)	5 (20%)	25
<b>T3c</b>	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
<b>T4</b>	2 (66,6%)	1 (33,4%)	3
<b>Total</b>	706 (96,3%)	28 (3,7%)	

#### 4.1.10 – Seguimiento y evolución

La media de seguimiento de la serie fue de  $126 \pm 65$  (27-292), con una mediana de 113 meses.

Durante el seguimiento recurrieron el 26,3% (193 casos) de los pacientes. La media de tiempo hasta la recidiva fue de  $31,6 \pm 34,6$  (1-138), con una mediana de 15 meses. En la tabla XXXIV se describen las características de la recidiva:

**Tabla XXXIV: Localización de la recidiva según técnica quirúrgica**

<b>Técnica</b>	<b>Local(*)</b>	<b>A distancia</b>	<b>Local(*) + Distancia</b>
<b>Nefrectomía total (594)</b>	24 (4%)	107 (18%)	37 (6,2%)
<b>Nefrectomía parcial (119)</b>	19(16%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)
<b>Tumorectomía (21)</b>	1 (4,8%)	0	0

(\*) Local – recidiva en el mismo riñón, en el riñón contralateral o en la fosa renal

En los pacientes tratados con nefrectomía total la recidiva local fue en el 50% de los casos en el riñón contralateral y en el otro 50% en el retroperitoneo (RTP).

En los pacientes tratados con nefrectomía parcial la recidiva local se distribuyó de la siguiente forma:

- Riñón ipsilateral – 7(36,8%)
- Riñón contralateral – 9(47,4%)
- En ambos riñones – 1(5,3%)
- Riñón y RTP – 1(5,3%)
- RTP – 1(5,3%)

En los pacientes tratados con tumorectomía la recidiva local fue en el riñón ipsilateral en todos los casos.

La afectación a distancia fue en un solo órgano en el 42,5% (82 casos) y en múltiples órganos en el 57,5% (111 casos). Las metástasis fueron únicas en el 25,9% (50 casos) y múltiples en el 74,1% (143).

El órgano más frecuentemente afectado en la diseminación a distancia fue el pulmón (125 casos), hígado (33 casos) y SNC (22 casos).

Según la clasificación de Motzer el 16,6% de los pacientes presentaban un riesgo bajo (ningún factor), el 24,1% un riesgo intermedio (1-2 factores) y el 59,3%

fueron clasificados como de alto riesgo (3 o más factores). Según la clasificación de Heng el 15,9% pertenecían al grupo de riesgo favorable (ningún factor), el 17,2% al grupo de riesgo intermedio (1-2 factores), mientras que el 66,9% se agruparon en el grupo de riesgo pobre (3-6 factores).

El 33,2% (64 casos) de los pacientes no recibieron tratamiento. En la tabla XXXV se relaciona el tratamiento recibido con la respuesta según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

**Tabla XXXV: Tipo de tratamiento en los pacientes M+ y su respuesta (RECIST)**

Tratamiento	R. completa	R. parcial	No respuesta	Total
<b>Cirugía</b>	38 (74,5%)	7 (13,7%)	6 (11,8%)	51 (39,7%)
<b>Inmunoterapia</b>	2 (6,9%)	11 (37,9%)	16 (55,2%)	29 (22,8%)
<b>Inhibidores t-k</b>	3 (9,1%)	22 (66,7%)	8 (24,2%)	33 (25,6%)
<b>Cirugía + Inhibidores</b>	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0	14 (10,8%)
<b>Cirugía + Inmunoterapia</b>	0	2 (100%)	0	2 (1,6%)
<b>Total</b>	48 (37,2%)	51 (39,5%)	30 (23,2%)	129

Tuvieron algún tipo de toxicidad el 60,7% de los pacientes tratados con inmunoterapia y el 48,8% cuando se asoció a cirugía, el 45,5% de los tratados con inhibidores de la tirosin-quinasa y el 69,2% cuando se asoció a cirugía.

En la última actualización de la base de datos la situación de los pacientes se describe en la tabla XXXVI:

**Tabla XXXVI: Situación al final del estudio**

Situación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>Vivo sin enfermedad</b>	520	70,8%	
<b>Vivo con enfermedad</b>	19	2,6%	73,4%
<b>Muerto por cáncer renal</b>	126	17,2%	90,6%
<b>Muerto por 2º tumor</b>	38	5,2%	95,8%
<b>Muerto por otras causas</b>	31	4,2%	100%
<b>Total</b>	734	100%	

## 4.2 – CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

### 4.2.1 – Relación entre la forma de presentación clínica y el tamaño tumoral

El tamaño de los tumores medido por TAC de los pacientes diagnosticados de forma incidental fue menor de forma significativa ( $p<0,001$ ) que el de los pacientes diagnosticados por síntomas, como se observa en la tabla XXXVII:

Tabla XXXVII: Relación tamaño tumoral (TAC) y tipo de diagnóstico						
Diagnostico	N	Media	D. Típ.	Min.	Max.	Mediana
Incidental	493	5,0	2,5	0,8	15	4,5
Sintomático	241	7,7	3,4	1	20	8

La distribución por tamaño tumoral y el tipo de diagnóstico se detalla en la tabla XXXVIII:

Tabla XXXVIII: Relación grupos de tamaño tumoral (TAC) y tipo de diagnóstico			
Tamaño	Incidental	Sintomático	Total
≤ 4 cm	233 (82,3%)	50 (17,7%)	283
> 4 y ≤ 7 cm	185 (74,3%)	64 (25,7%)	249
>7 y ≤ 10	61 (44,5%)	76 (55,5%)	137
> 10 cm	14 (21,5%)	51 (78,5%)	65
Total	493 (67,2%)	241 (32,8%)	734

La media de tamaño tumoral estimada por TAC fue de  $5,9 \pm 3,1$  y en el informe patológico fue de  $6,1 \pm 3,4$  ( $p<0,001$ ). Por lo tanto existió una infraestimación de la TAC en el tamaño tumoral.

Al analizar el tamaño según grupos definidos en la TNM del 2009, observamos que la TAC presenta una exactitud del 84,2%, una infraestimación (tamaño menor que en el informe AP) del 19,9% y una supraestimación (tamaño mayor que en el informe de AP) del 9,3%. La exactitud de la TAC es mayor en los tumores ≤ 4 cm (84,8%) y en los >10 cm (86,2%) que en los tumores entre 4 y 7 (65,1%) y entre 7 y 10 (67,2%), como se puede deducir de la tabla XXXIX:



**Tabla XXXIX: Relación tamaño tumoral en TAC con informe AP**

TAC	AP≤4	AP>4y≤7	AP>7 y ≤10	AP>10	Total
≤ 4	240 (84,8%)	38 (13,4%)	4 (1,4%)	1 (0,4%)	283
> 4 y ≤ 7	44 (17,7%)	162 (65,1%)	38 (15,3%)	5 (2%)	249
> 7 y ≤ 10	0	15 (10,9%)	92 (67,2%)	30 (21,9%)	137
> 10	0	1 (1,5%)	8 (12,3%)	56 (86,2%)	65
<b>Total</b>	284 (38,7%)	216 (29,4%)	142 (19,3%)	92 (12,5%)	734

#### 4.2.2 - Relación entre la forma de presentación clínica y el grado tumoral

Se observó una relación estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) entre el grado de Furhman y la existencia o no de síntomas. El 58,9% de los pacientes diagnosticados de forma incidental tenía un grado bajo (1 y 2) de Furhman, mientras que esto solo ocurrió en el 30,5% de los pacientes que consultaron por síntomas (tabla XL).

**Tabla XL: Relación grados de Furhman y tipo de diagnóstico**

Grado	Incidental	Sintomático	Total
<b>Grado 1</b>	26 (74,3%)	9 (25,7%)	35
<b>Grado 2</b>	261 (80,3%)	64 (19,7%)	325
<b>Grado 3</b>	172 (61%)	110 (39%)	282
<b>Grado 4</b>	23 (29,1%)	56 (70,9%)	79
<b>Total</b>	482 (66,9%)	239 (33,1%)	734

#### 4.2.3 - Relación entre la forma de presentación clínica y el estadio

Se observó una relación estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ) entre el estadio clínico y la existencia o no de síntomas. El 97,9% de los pacientes diagnosticados de forma incidental fueron clasificados como tumor localizado al riñón (cT1-2), mientras que esto solo ocurrió en el 83,7% de los pacientes que consultaron por síntomas (tabla XLI).

Tabla XLI: Relación estadio clínico (cT) y tipo de diagnóstico			
cT	Incidental	Sintomático	Total
T1a	262 (79,9%)	66 (20,1%)	328
T1b	162 (75,7%)	52 (24,3%)	214
T2a	39 (48,8%)	41 (51,3%)	80
T2b	20 (32,8%)	41 (67,2%)	61
T3a	6 (19,4%)	25 (80,6%)	31
T3b	4 (25%)	12 (75%)	16
T3c	0	3 (100%)	3
T4	0	1 (100%)	1
Total	482 (66,9%)	239 (33,1%)	734

#### 4.2.4 - Relación entre estadio clínico (cT) y el patológico (pT)

Al comparar la estadificación local clínica (cT) realizada por la TAC con la estadificación local patológica (pT), observamos que la TAC presenta una exactitud del 82%, una infraestimación (cT menor que pT) del 0,4% y una supraestimación (cT mayor que pT) del 17,6%. La exactitud de la TAC en los estadios localizados (pT1-2) es del 81,8%, del 74,2% para diagnosticar el tumor extracapsular (pT3a) y del 100% para la afectación de la vena renal-cava (pT3b-c) y para la afectación de otros órganos (pT4), como se deduce de la tabla XLII:

Tabla XLII: Relación entre el estadio clínico (cT) y el patológico (pT)					
cT	pT1-2	pT3a	pT3b-c	pT4	Total
cT1-2	559 (81,8%)	118 (17,3%)	4 (0,6%)	2 (0,3%)	683
cT3a	3 (9,7%)	23 (74,2%)	5 (16,1%)	0	31
cT3b-c	0	0	19 (100%)	0	19
cT4	0	0	0	1 (100%)	1
Total	562 (76,6%)	141 (19,2%)	28 (3,8%)	3 (0,4%)	734

### 4.3 – EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS SEGÚN QUINQUENIOS

El tiempo tan prolongado del estudio (21 años) se ha dividido en quinquenios, asignándole al primer quinquenio 6 años en lugar de cinco ya que en los primeros años la incidencia era mucho menor.

#### 4.3.1 - Evolución del número de pacientes tratados

El número de tratamientos quirúrgicos se ha ido incrementando a lo largo del tiempo. En el primer quinquenio solo se trataron el 11,2% de los pacientes de la serie, mientras que en el último quinquenio se trataron el 41,2% de los pacientes incluidos en la serie tal como se observa en el gráfico 2:

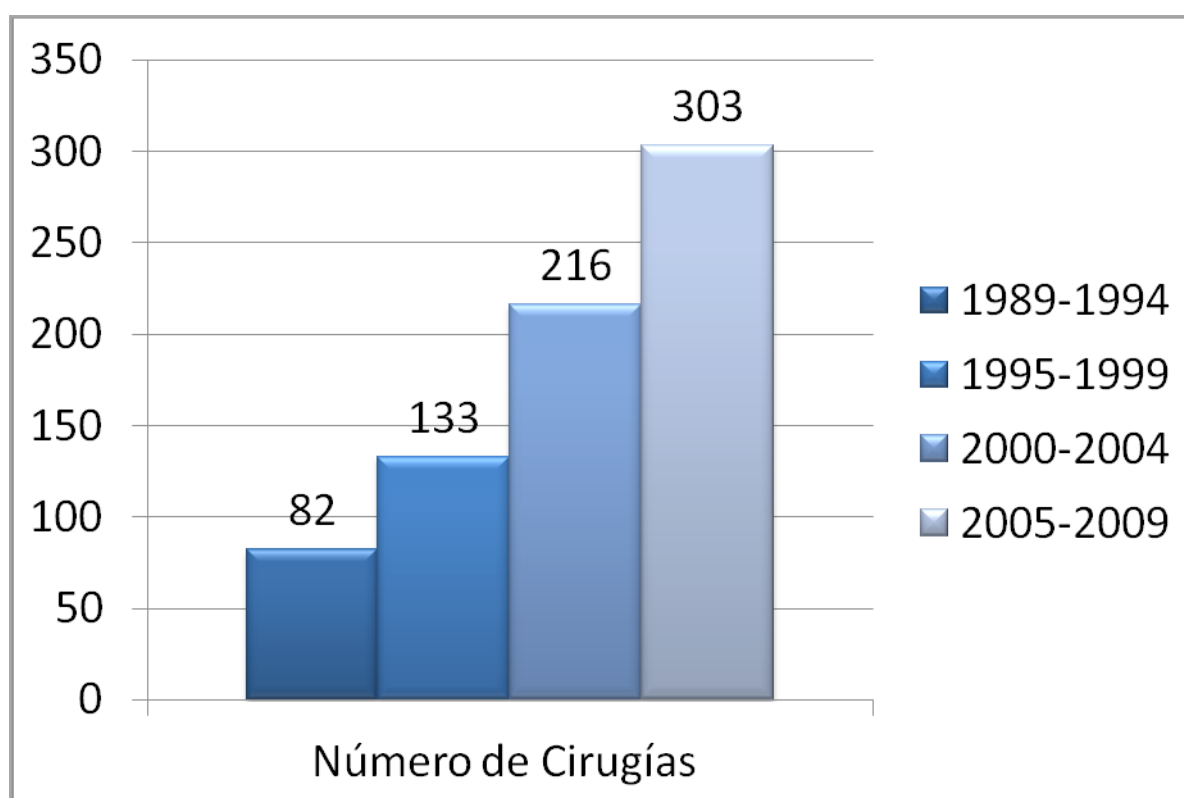


Gráfico 2 – Número de pacientes tratados por periodos de tiempo (quinquenios).

#### 4.3.2 - Evolución de la edad de los pacientes

No existen diferencias significativas en la media de edad ( $p=0,099$ ) en el momento de la cirugía estratificada por quinquenios de tiempo (tabla XLIII).

Tabla XLIII: Evolución de la edad de los pacientes según el tiempo

Tiempo	N	Media	D. Típ.	Min.	Max.	Mediana
1989-1994	82	60,9	13,7	17	80	63
1995-1999	133	63,8	11,5	28	83	65
2000-2004	216	64,1	11,9	37	85	67
2005-2009	303	61,9	13,4	20	89	64
Total	734	62,8	12,7	17	89	65

#### 4.3.3 - Evolución del tipo de diagnóstico

El tipo de diagnóstico también ha evolucionado con el tiempo. En el primer quinquenio solo el 47,6% fue diagnosticado de forma incidental, mientras que en el último quinquenio el 72,6% de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico ( $p<0,001$ ), como se observa en el gráfico 3:

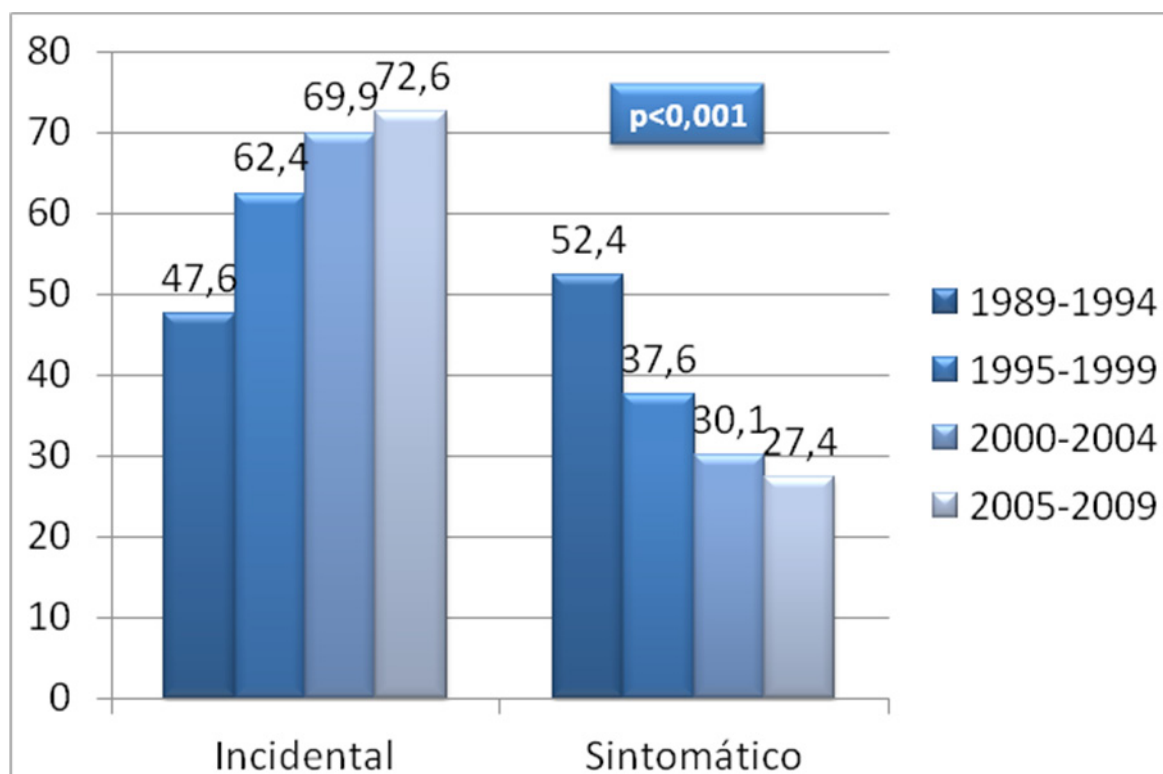


Gráfico 3 –Porcentaje de pacientes según el tipo de diagnóstico por periodos de tiempo (quinquenos).

#### 4.3.4 - Evolución del tamaño tumoral medido por TAC

No se han observado diferencias significativas ( $p=0,1$ ) en el tamaño tumoral medido por TAC a lo largo del tiempo del estudio, como se puede observar en la tabla XLIV:

Tabla XLIV: Evolución del tamaño tumoral medido por TAC según el tiempo						
Tiempo	N	Media	D. Típ.	Min.	Max.	Mediana
1989-1994	82	6,6	2,9	1,5	15	6
1995-1999	133	6	3	1	15	5
2000-2004	216	5,7	3,2	1	20	5
2005-2009	303	5,7	3,1	0,8	15	5
Total	734	5,9	3,1	0,8	20	5

#### 4.3.5 - Evolución en la estadificación clínica (cT)

No se han observado diferencias significativas en la estadificación clínica en los diferentes quinquenios de tiempo analizados. En el primer quinquenio el porcentaje de tumores localizado (cT1-2) fue de 37,8% y en el último de 41,3% ( $p=0,30$ ) como se observa en el gráfico 4.

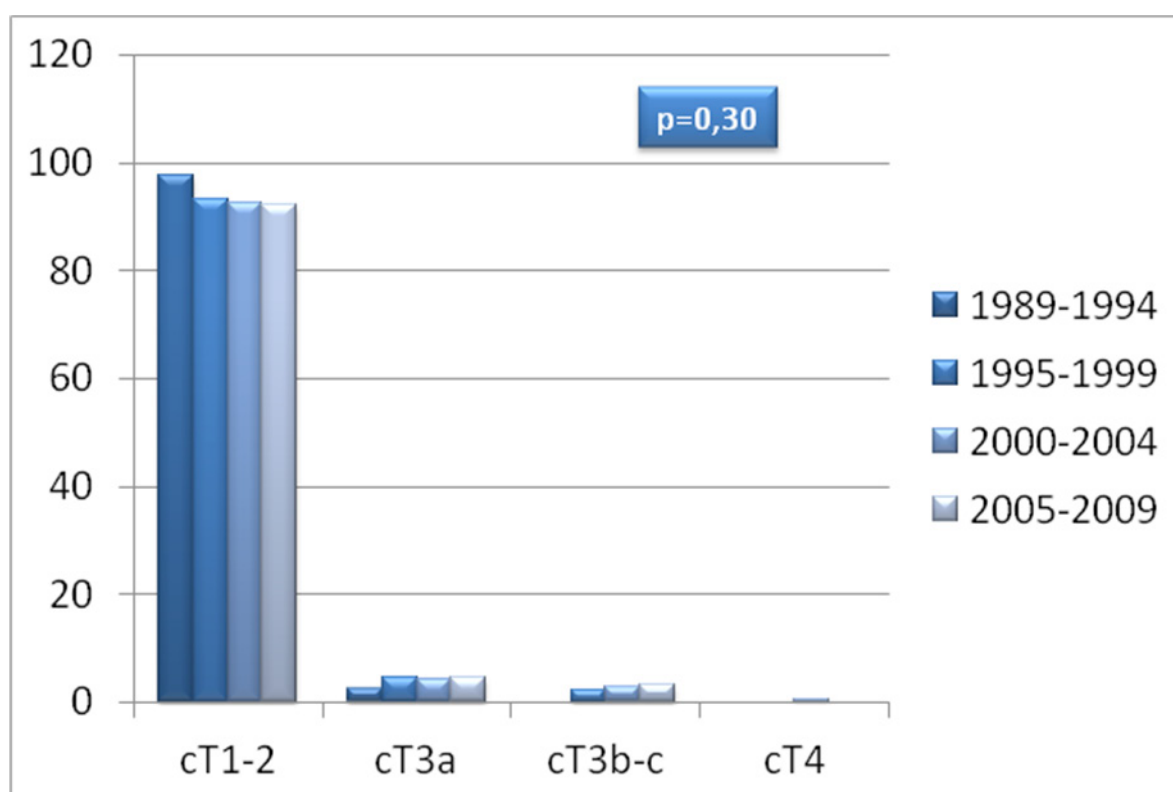


Gráfico 4 – Porcentaje de pacientes según el estadio clínico (cT) por periodos de tiempo (quinquenios).

#### 4.3.6 - Evolución en la vía de acceso al riñón

La vía de abordaje al riñón también se ha ido modificando con el paso del tiempo. En el 1º quinquenio la laparotomía anterior (59,8%) fue el abordaje preferido, en el último quinquenio la laparotomía anterior fue sustituida por el acceso laparoscópico 80,9% ( $p<0,001$ ) (gráfico 5).

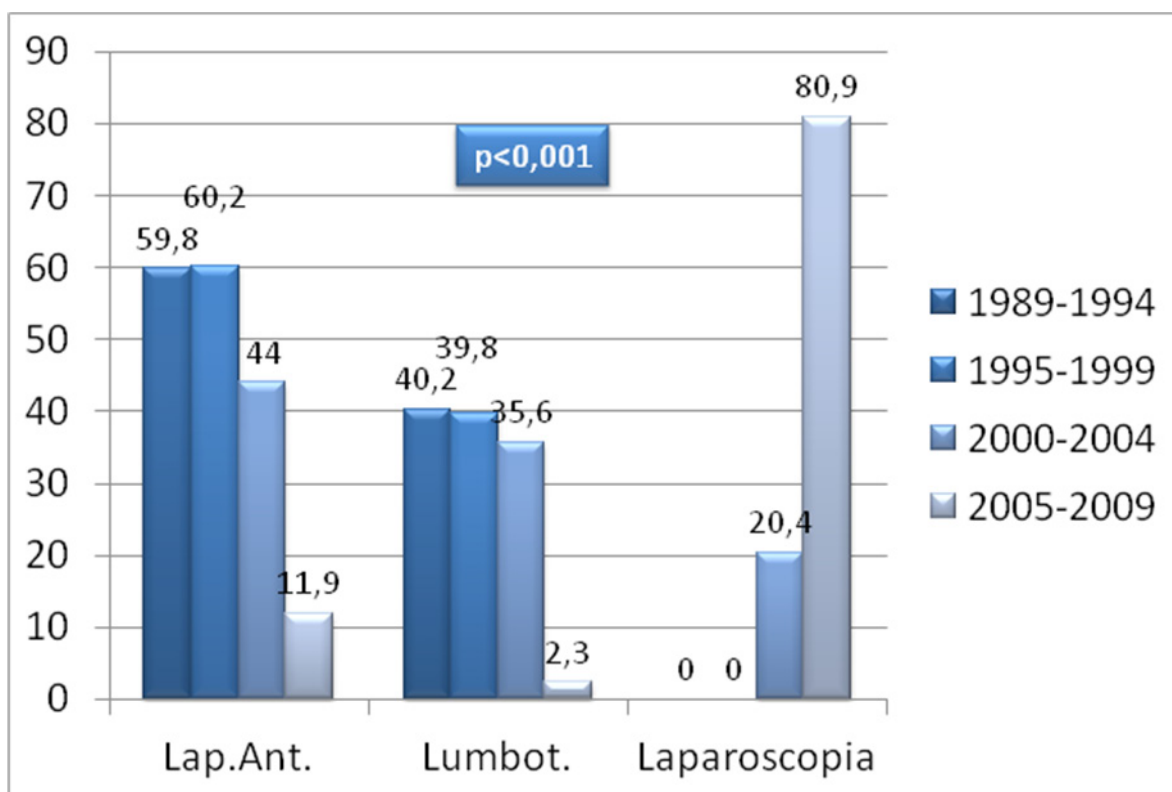


Gráfico 5 – Porcentaje de pacientes según la vía de abordaje al riñón por periodos de tiempo (quinquenos).

#### 4.3.7 - Evolución en la técnica quirúrgica

El tipo de tratamiento también ha evolucionado con el tiempo. En el primer quinquenio solo el 7,3% de los pacientes fue tratado con cirugía conservadora (nefrectomía parcial o tumorectomía), mientras que en el último el porcentaje de pacientes tratados con cirugía conservadora fue del 26,7% ( $p<0,001$ ) (gráfico 6).

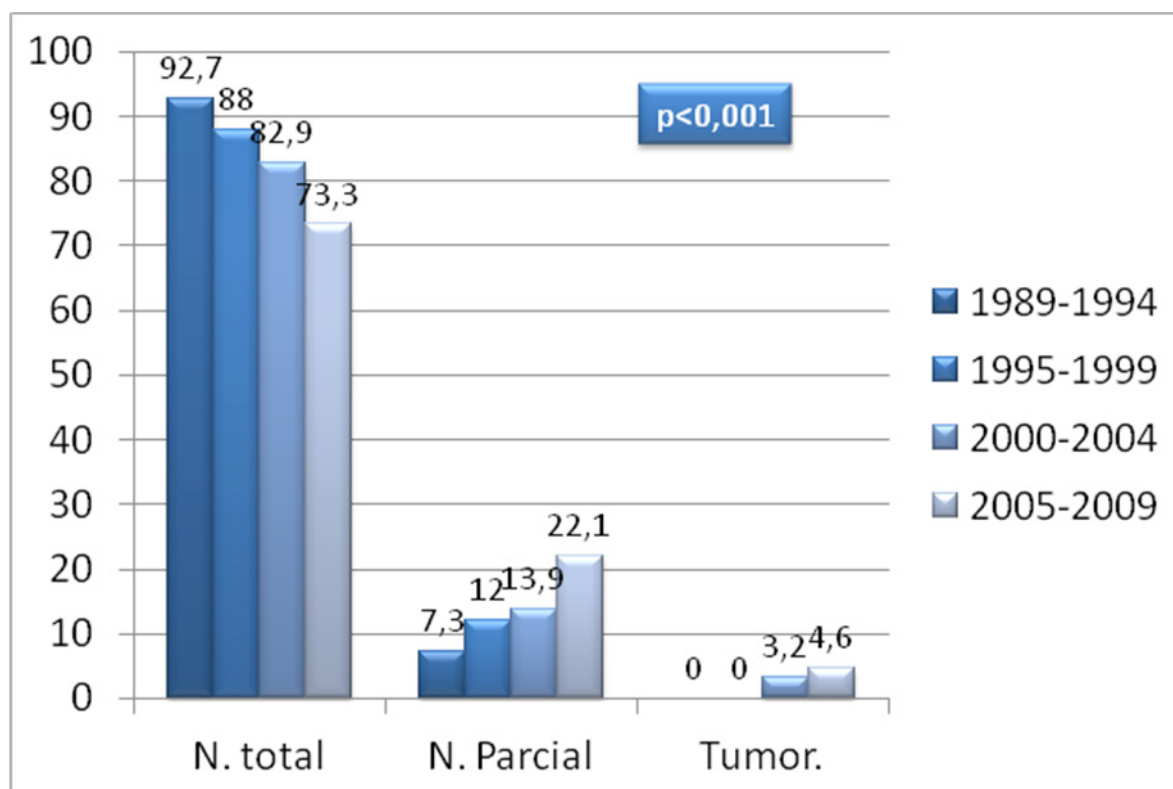


Gráfico 6 – Porcentaje de pacientes según la técnica quirúrgica realizada por periodos de tiempo (quinquenios).

#### 4.3.8 - Evolución en el tamaño del tumor según el informe patológico

Se observa una disminución significativa ( $p=0,02$ ) en el tamaño tumoral según los informes de Anatomía Patológica con el paso del tiempo, como se puede observar en la tabla XLV:

Tabla XLV: Evolución del tamaño tumoral en el informe AP según el tiempo						
Tiempo	N	Media	D. Típ.	Min.	Max.	Mediana
1989-1994	82	6,9	3,3	1,5	16	7
1995-1999	133	6,4	3,3	1	15	6
2000-2004	216	6	3,5	1	20	5
2005-2009	303	5,7	3,3	1	15	5
Total	734	6,1	3,4	1	20	5

Esto es debido a una disminución de los tumores mayores de 7 cm y un aumento de los menores de 7 cm., sobre todo los tumores menores de o iguales de 4 cm, que han pasado de un 29,3% al principio de la serie a un 44,9% en el último quinquenio, como se observa en la tabla XLVI:

Tabla XLVI: Evolución del tamaño tumoral en el informe AP según el tiempo

Tiempo	≤ 4	> 4 y ≤ 7	> 7 y ≤ 10	> 10	Total
1989-1994	24 (29,3%)	20 (24,4%)	26 (31,7%)	12 (14,6%)	82
1995-1999	40 (30,1%)	43 (32,3%)	33 (24,8%)	17 (12,8%)	133
2000-2004	84 (38,9%)	69 (31,9%)	38 (17,6%)	25 (11,6%)	216
2005-2009	136 (44,9%)	84 (27,7%)	45 (14,9%)	38 (12,5%)	303
Total	284 (38,7%)	216 (29,4%)	142 (19,3%)	92 (12,5%)	734

#### 4.3.9 - Evolución en el grado tumoral de Fuhrman

Se observa una disminución de los grado de Fuhrman G1 y G2 en el primer quinquenio del 64,6% al 47,1% en el último quinquenio y, una elevación de los grados G3 y G4 del 35,3% al 52,9% ( $p=0,02$ ), tal como se puede observar en el gráfico 7.

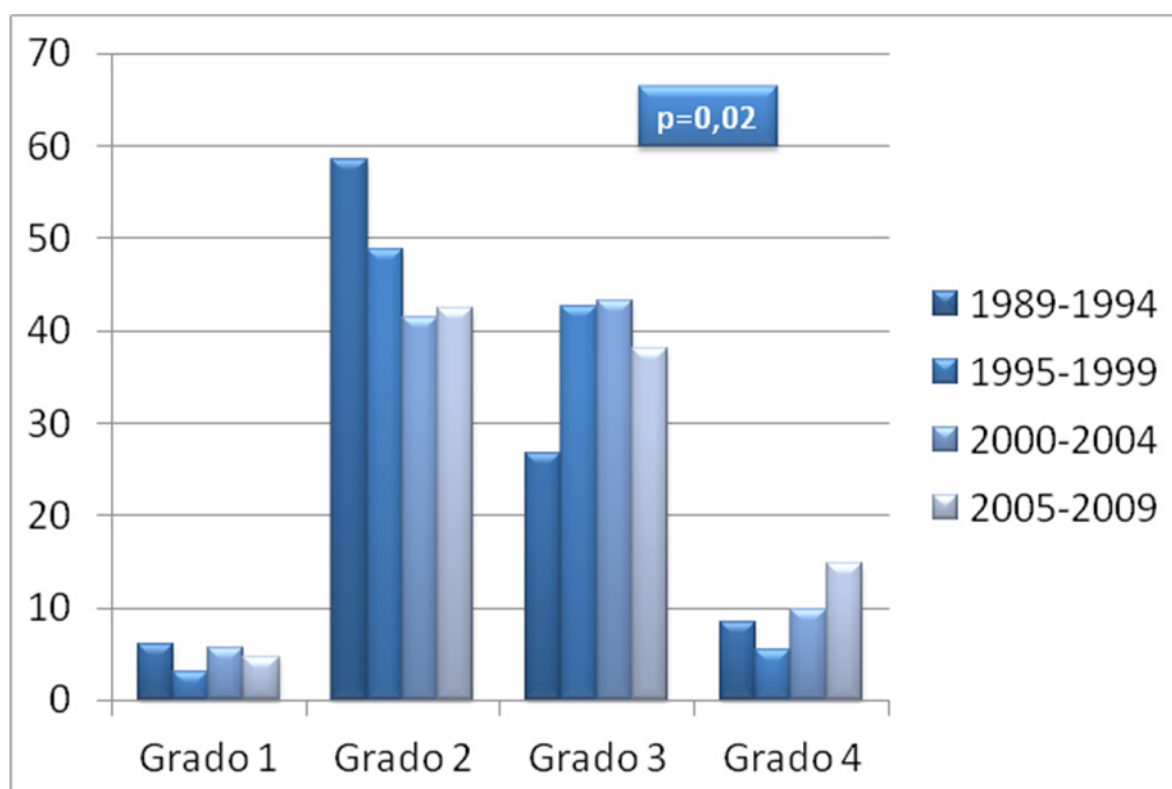


Gráfico 7 – Porcentaje de pacientes según el grado de Fuhrman por periodos de tiempo (quinquenos).



#### 4.3.10 - Evolución en el porcentaje y extensión de necrosis tumoral en el informe patológico

A lo largo del estudio ha ido aumentando el porcentaje de necrosis comunicado en el informe patológico desde un 28,4% en el 1º quinquenio hasta un 40,5% en el último ( $p=0,006$ ), como se puede observar en el gráfico 8. No se han observado cambios significativos en la extensión de la necrosis ( $p=0,32$ ).

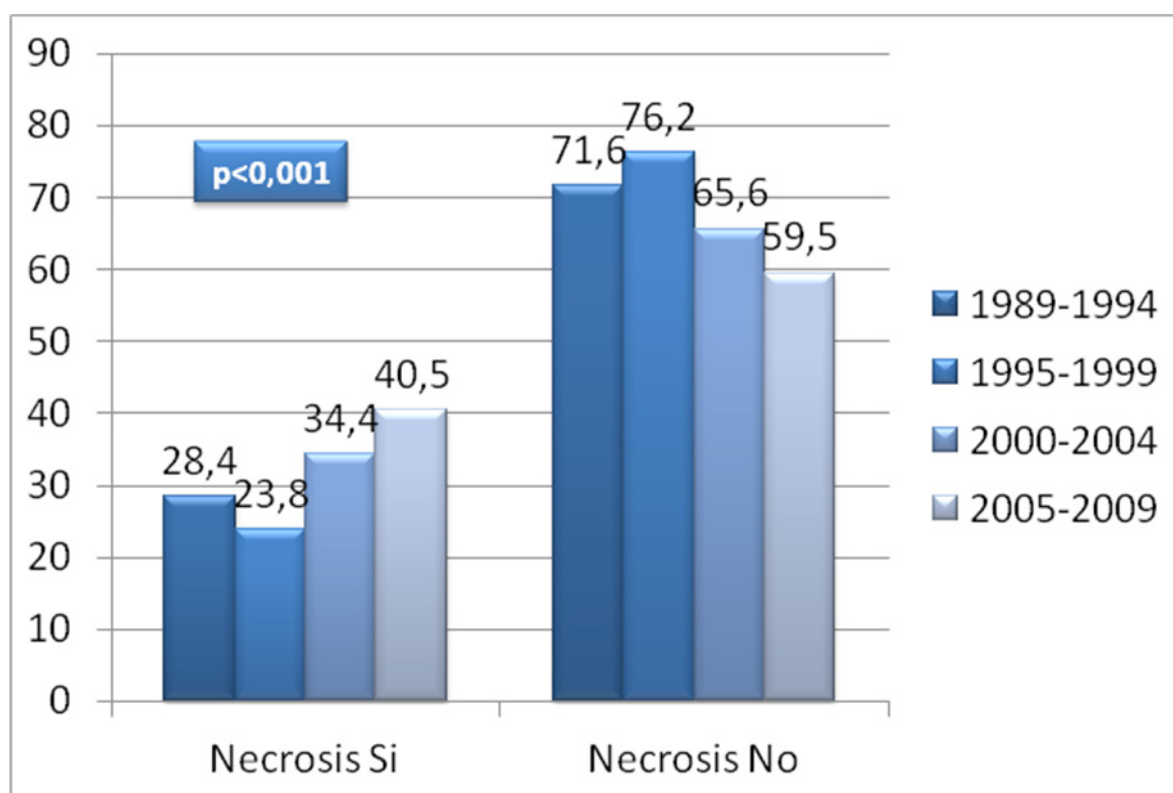


Gráfico 8 – Porcentaje de pacientes con necrosis histológica por periodos de tiempo (quinquennios).

#### 4.3.11 - Evolución en la existencia de diferenciación sarcomatoide en el informe patológico

No se han encontrado diferencias en la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,75$ ).

#### 4.3.12 - Evolución en la estadificación patológica (pT)

No se han encontrado diferencias significativas en el estadio patológico (pT) con el paso del tiempo, como se puede observar en el gráfico 9. En el 1º quinquenio

el porcentaje de pacientes localizados (pT1-2) fue del 74,4%, mientras que en el último quinquenio fue del 79,9% ( $p=0,06$ ).

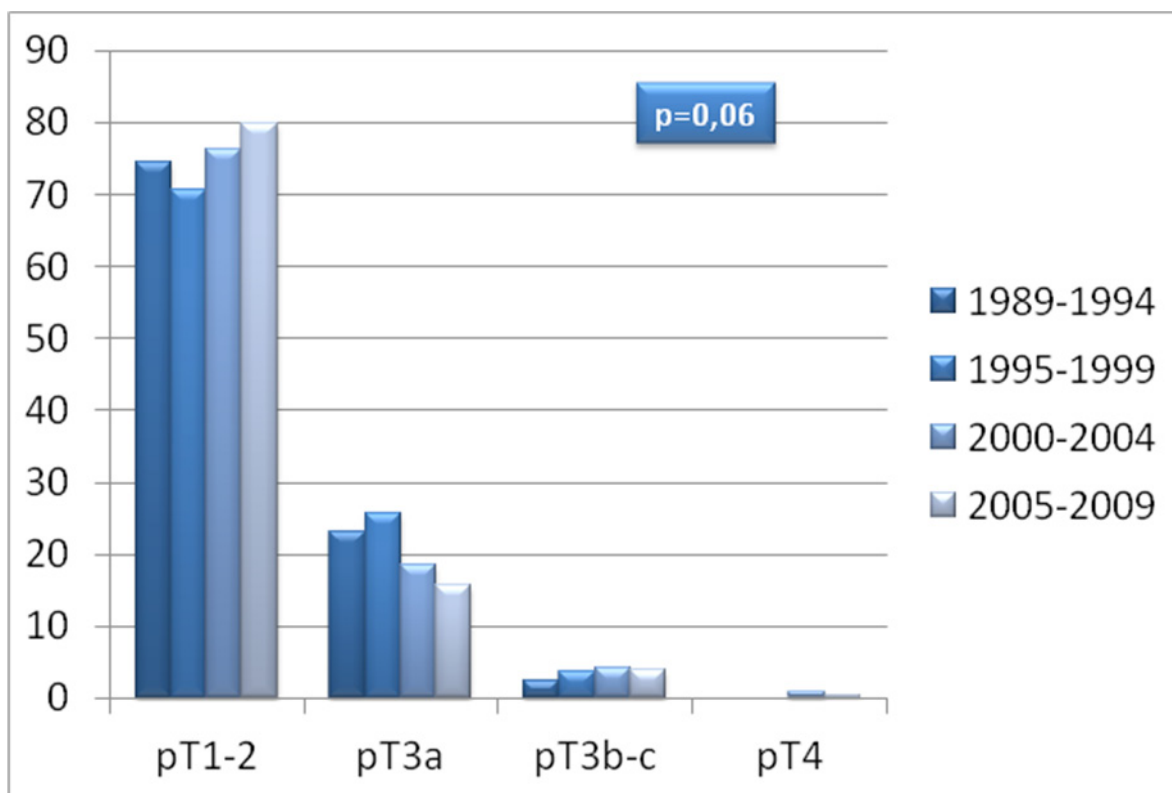


Gráfico 9 – Porcentaje de pacientes según estadio patológico (pT) por periodos de tiempo (quinquennios).

#### 4.4 – RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL MEDIDO POR TAC, EL TIPO DE NEFRECTOMÍA REALIZADO Y LA INCIDENCIA DE LA RECIDIVA

De los pacientes tratados con nefrectomía radical recidivaron el 28,3%, el 20,2% de los tratados con nefrectomía parcial y el 4,8% de los tratados con tumorectomía ( $p=0,01$ ).

El tamaño medio de los tumores en cm. tratados con las diferentes técnicas se detalla en la tabla XLVII ( $p<0,001$ ):

Tabla XLVII: Relación entre el tamaño tumoral (TAC) y el tipo de nefrectomía					
Nefrectomía	N	Media	Desv.Típica	MIn-Máx	Mediana
Radical	594	6,59	2,97	1-20	6
Parcial	119	2,92	1,19	1-9	3
Tumorectomía	21	2,11	0,64	0,8-3,5	2

La incidencia de recidiva según el tamaño tumoral y el tipo de nefrectomía realizada se detalla en la tabla XLVIII:

Tabla XLVIII: Relación entre el tamaño tumoral, el tipo de cirugía y la recidiva			
Nefrectomía	Recidiva Si	Recidiva No	P
Radical:			
• ≤ 4	16 (10,3%)	139 (89,7%)	<0,001
• >4 y ≤ 7	53 (22,3%)	185 (77,7%)	
• >7 y ≤ 10	64 (47,1%)	72 (52,9%)	
• > 10	35 (53,8%)	30 (46,2%)	
Parcial:			
• ≤ 4	23 (21,5%)	84 (78,5%)	0,54
• >4 y ≤ 7	1 (9,1%)	10 (90,9%)	
• >7 y ≤ 10	0	1 (100%)	
Tumorectomía:			
• ≤ 4	1(4,8%)	20(95,2%)	

Seleccionamos los pacientes con tumores menores o iguales a 7 cm y comparamos la incidencia de recidiva según la técnica de nefrectomía utilizada. En estos pacientes no existieron diferencias significativas en cuanto al tiempo de seguimiento en meses en función del tipo de nefrectomía realizado ( $p=0,38$ ) como se observa en la tabla XLIX:

Tabla XLIX: Relación entre el seguimiento y el tipo de nefrectomía en pacientes con tumores $\leq 7$ cm					
Nefrectomía	N	Media	Desv.Típica	MIn-Máx	Mediana
<b>Radical</b>	393	83,24	54,30	1-284	70
<b>Parcial</b>	118	77,90	43,76	4-206	71
<b>Tumorectomía</b>	21	71,04	33,07	12-146	72

En la tabla L se detallan los datos de la incidencia de recidiva en los tumores menores o iguales de 7 cm y el tipo de nefrectomía realizado:

Tabla L: Relación entre los tumores $\leq 7$ cm, el tipo de cirugía y la recidiva			
Nefrectomía	Recidiva Si	Recidiva No	P
<b>Radical:</b>	69 (17,6%)	324 (82,4%)	0,22
<b>Parcial:</b>	24 (20,3%)	94 (79,7%)	
<b>Tumorectomía:</b>	1 (4,8%)	20 (438)	

Como se puede observar la incidencia de recidiva es ligeramente superior en los pacientes tratados con nefrectomía parcial, pero no es estadísticamente significativa ( $p=0,22$ ). Para depurar el efecto que pudiera tener la escasa incidencia de recidivas de la tumorectomía, hemos comparado exclusivamente la nefrectomía radical y la parcial obteniendo una  $p=0,49$ .

#### 4.5 – ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER

##### 4.5.1 – Supervivencia libre de recidiva (SLR) de la serie

Se excluyeron los 18 (2,5%) pacientes que presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. La estimación de la media de SLR fue de 204,8 (IC95%: 194,3-215,2) meses (tabla LI y gráfico 10).

Tabla LI : Supervivencia Libre de Recidiva (SLR)			
Años	Supervivencia	Pacientes muertos	Pacientes en riesgo
<b>3</b>	84%	112	532
<b>5</b>	78,6%	142	371
<b>10</b>	70,9%	168	136

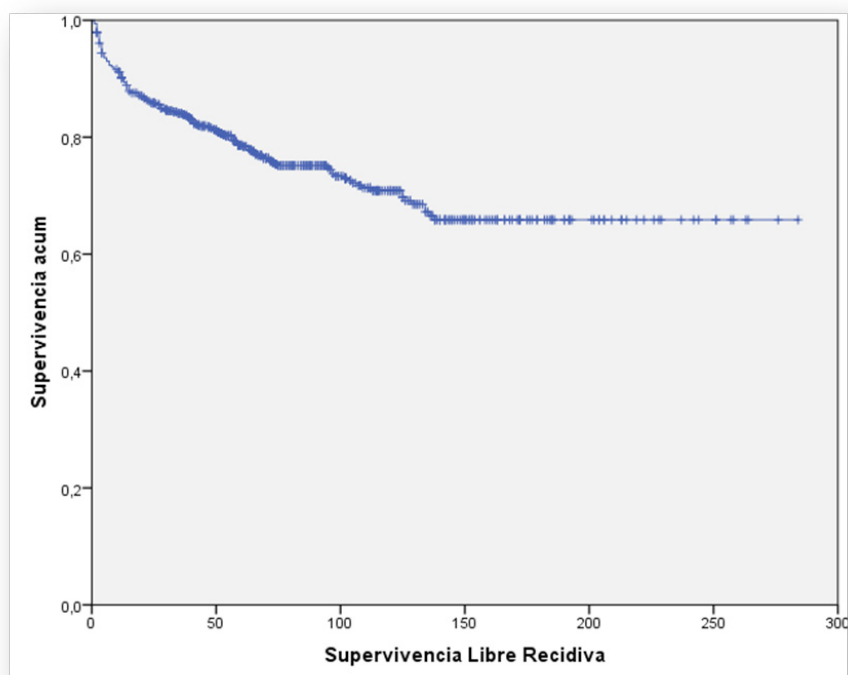


Gráfico 10- Supervivencia libre de recidiva.

#### 4.5.1.1 – Supervivencia libre de recidiva (SLR) según variables patológicas

En la tabla LII se resumen la estimación de los porcentajes de la SLR según las diferentes variables patológicas:

Tabla LII : Supervivencia Libre de Recidiva (SLR)				
Variable	3 años	5 años	10 años	P
Histología:				
• Adenoca.	83,2%	77,7%	69%	0,38
• Papilar	87,4%	79,3%	77,6%	
• Mixto	69,6%	--	--	
• Cromófobo	90%	86,6%	77,1%	
Grado Fuhman:				
• I	97,1%	90,7%	90,7%	<0,001
• II	94,3%	93%	86,6%	
• III	79,6%	71,1%	62,4%	
• IV	46%	35,3%	23,8%	
Dif. sarcomatoide:				
• No	87,4%	81,8%	74,9%	<0,001
• Sí	31%	28,4%	15,1	

Necrosis tumoral:				
• No	95,4%	94,1%	89,1%	<0,001
• Sí	61,1%	48,5%	35,1%	
pTumor:				
• pT1a	94,8%	91,8%	85,8%	<0,001
• pT1b	89,3%	86,2%	76,5%	
• pT2a	77%	70,4%	66,1%	
• pT2b	95,5%	90,6%	86,6%	
• pT3a	66,5%	54,2%	43,6%	
• pT3b	37,9%	37,9%	31,6%	
• pT3c	33,3%	--	--	
• pT4	0%	--	--	
pNódulo:				
• pN0	86,4%	81	72,9%	<0,001
• pN+	18,2%	1,2%	1,2%	
Estadio patológico:				
• Localizado	91,1%	87,4%	80,7%	
• Localmente avanzado	67%	56,3%	44,8%	
• Afectación ganglionar	6,8%	6,8%	6,8%	
Tamaño tumoral (AP):				
• ≤ 4	94,6%	91,1%	85,4%	<0,001
• > 4 y ≤ 7	87,1%	83,1%	72,6%	
• > 7 y ≤ 10	69%	59,5%	51,5%	
• > 10	65,7%	59%	54,7%	
Márgenes quirúrgicos:				
• Libres	84,4%	79,2%	72,4%	<0,001
• Afectados	68,1%	51,9%	17,3%	
Infiltración vascular:				
• No	90,5%	86,2%	79,7%	<0,001
• Sí	48,6%	38,2%	27,9%	
Multifocalidad:				
• No	87%	82,8%	74,3%	<0,001
• Sí	67%	55,5%	51,9%	

A continuación se exponen las curvas de SLR de las variables clínicas analizadas (figuras 11 a 21).

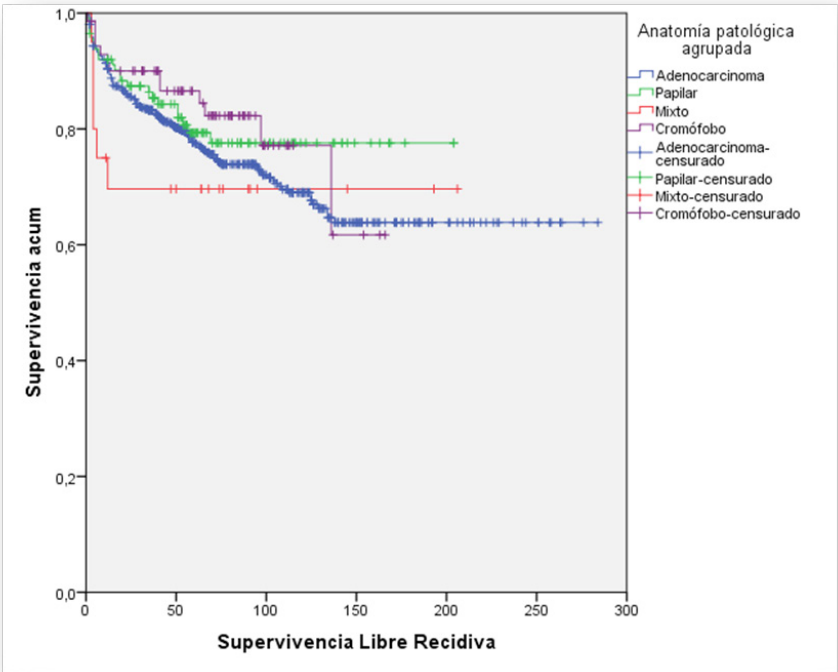


Gráfico 11 – SLR según la histología de la pieza quirúrgica.

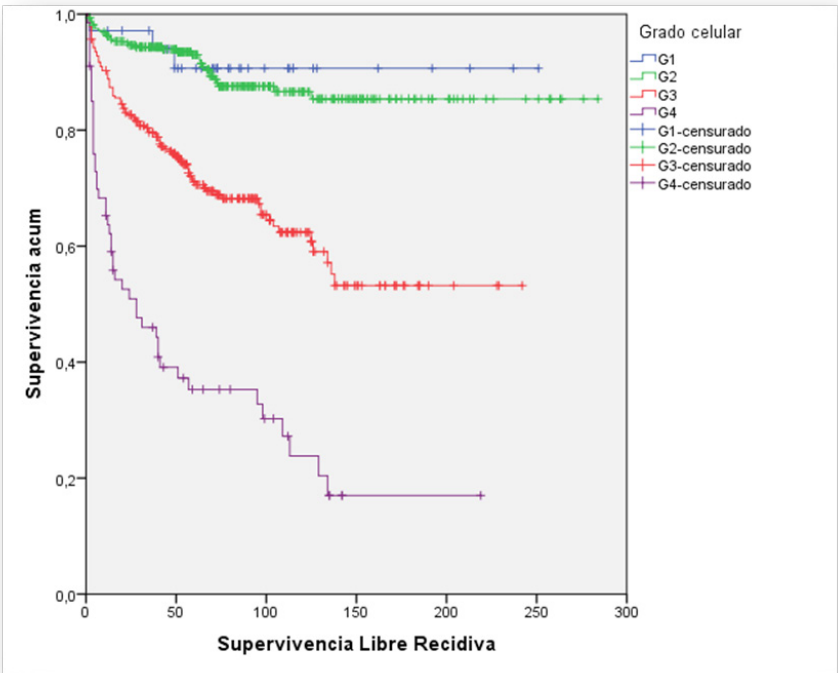


Gráfico 12 – SLR según el grado nuclear de Fuhrman.

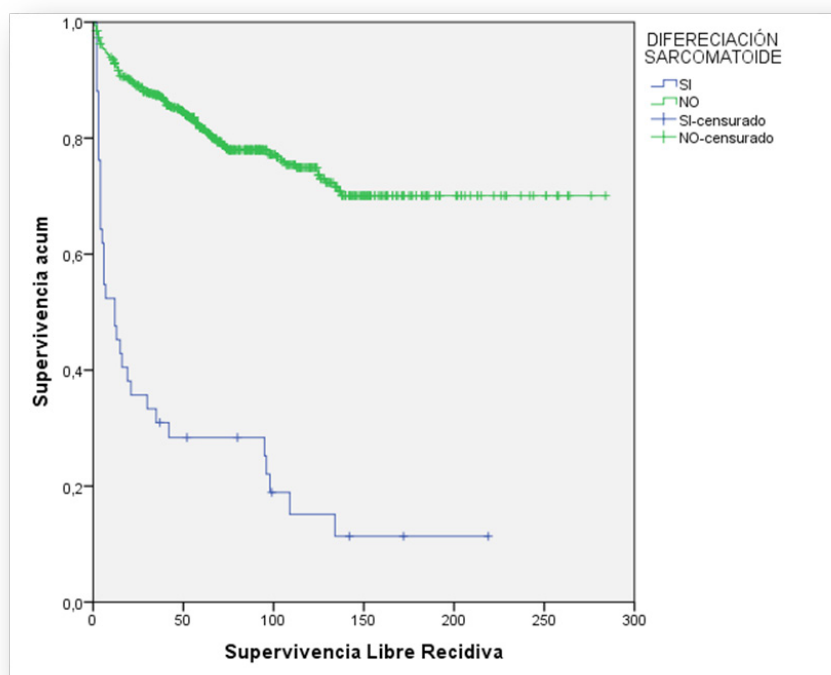


Gráfico 13 – SLR según la diferenciación sarcomatoide en la pieza quirúrgica.

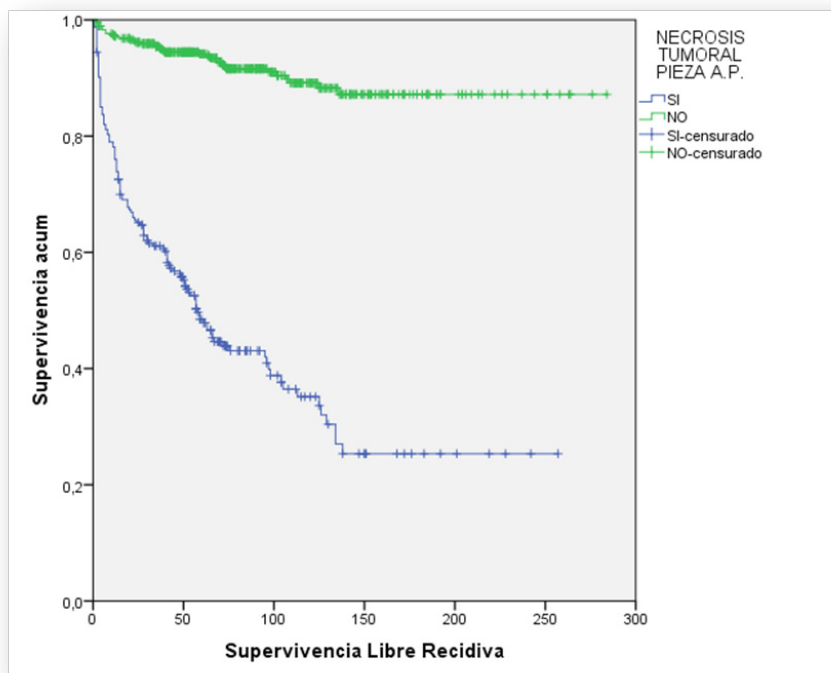


Gráfico 14 – SLR la existencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica.



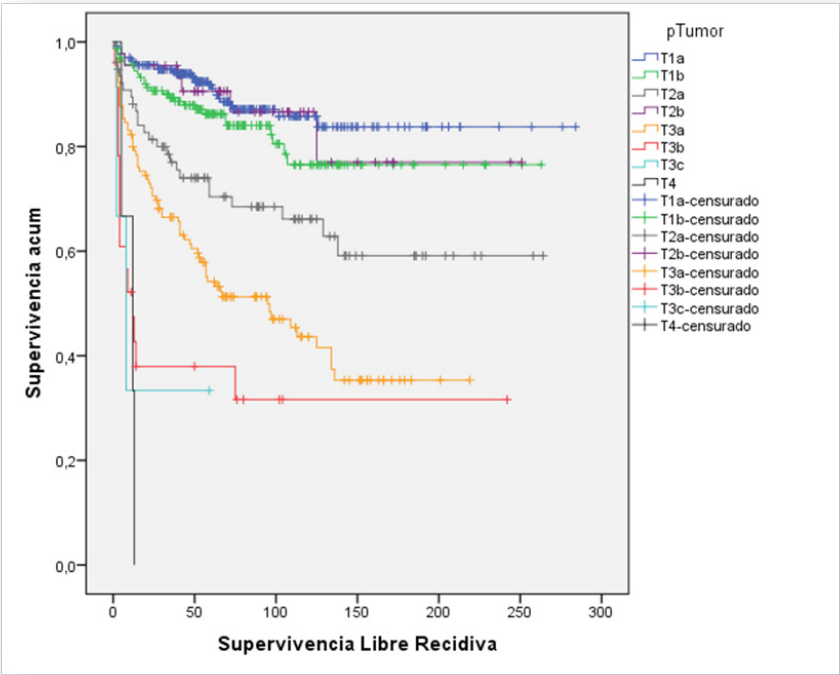


Gráfico 15 – SLR según el estadio pTumor de la pieza quirúrgica.

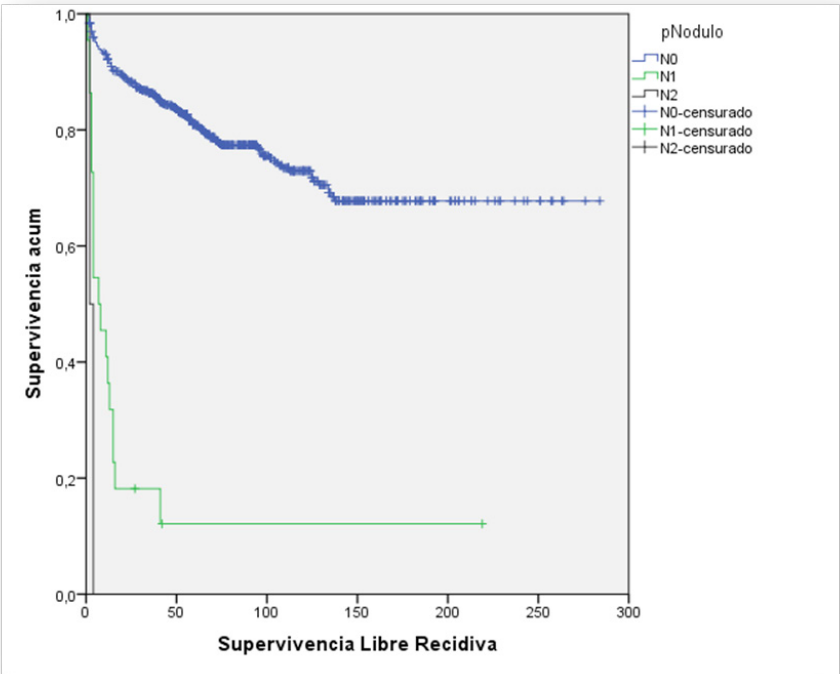


Gráfico 16 – SLR según el estadio pNódulo de la pieza quirúrgica.

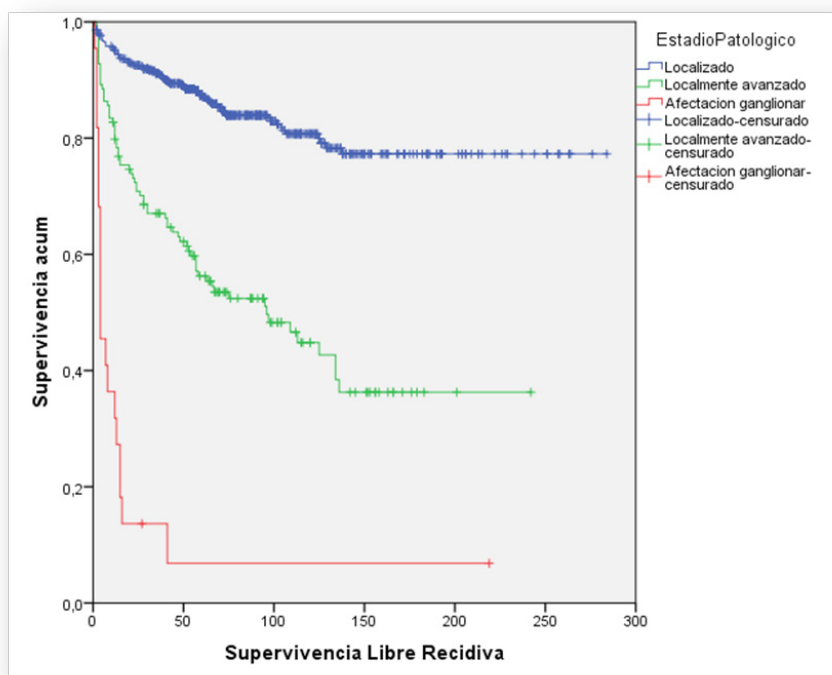


Gráfico 17 – SLR según el estadio de la pieza quirúrgica.

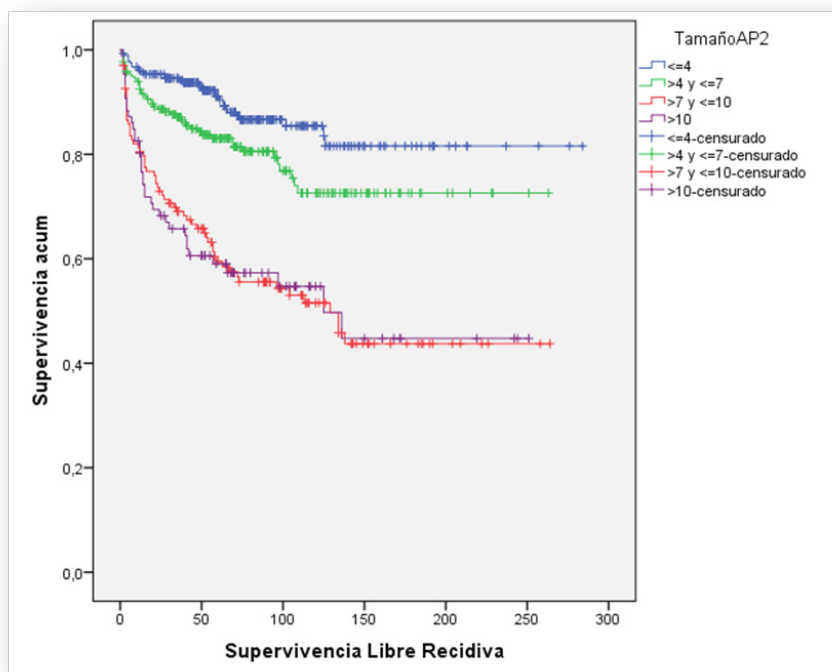


Gráfico 18 – SLR según el tamaño tumoral en el informe patológico.

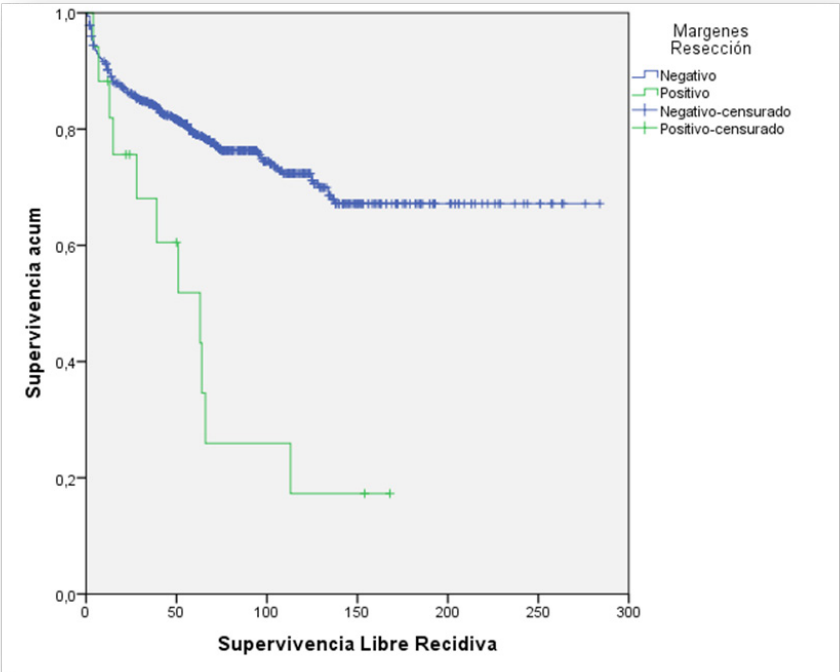


Gráfico 19 – SLR según el estado de los márgenes quirúrgicos de resección.

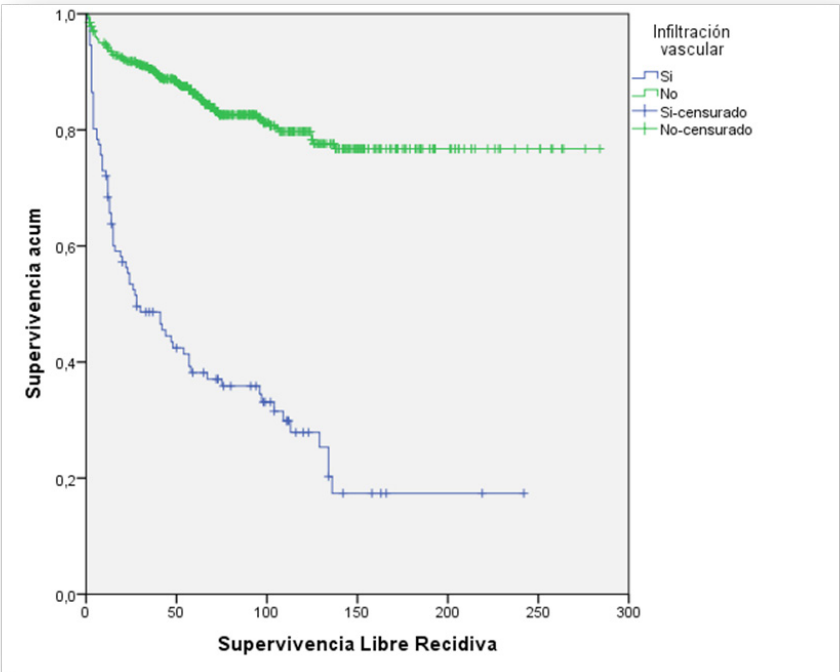


Gráfico 20 – SLR según la infiltración vascular en la pieza quirúrgica.

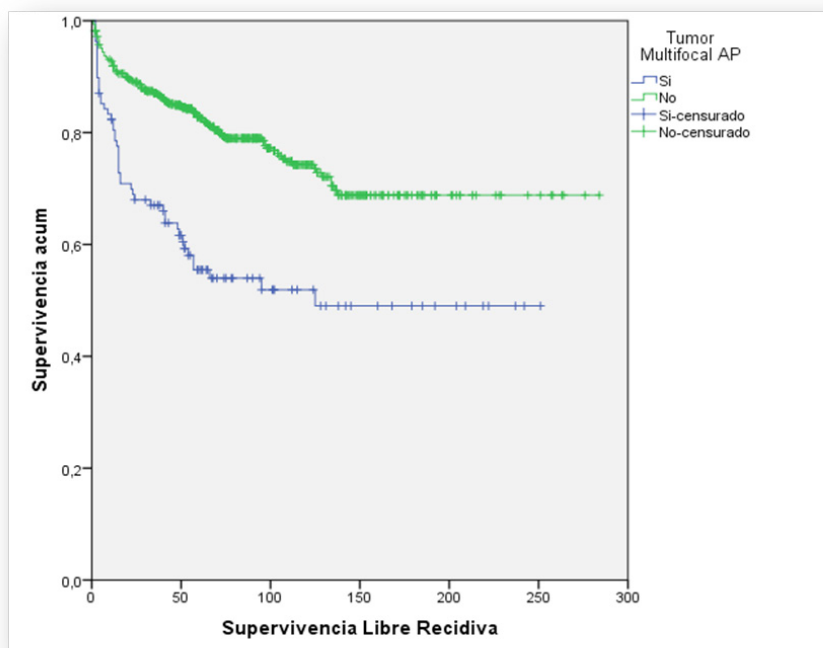


Gráfico 21 – SLR según la multifocalidad tumoral en la pieza quirúrgica.

#### 4.5.2 – Supervivencia global

La estimación de la supervivencia global según Kaplan-Meier se detalla en el gráfico 22 y en la tabla LIII:

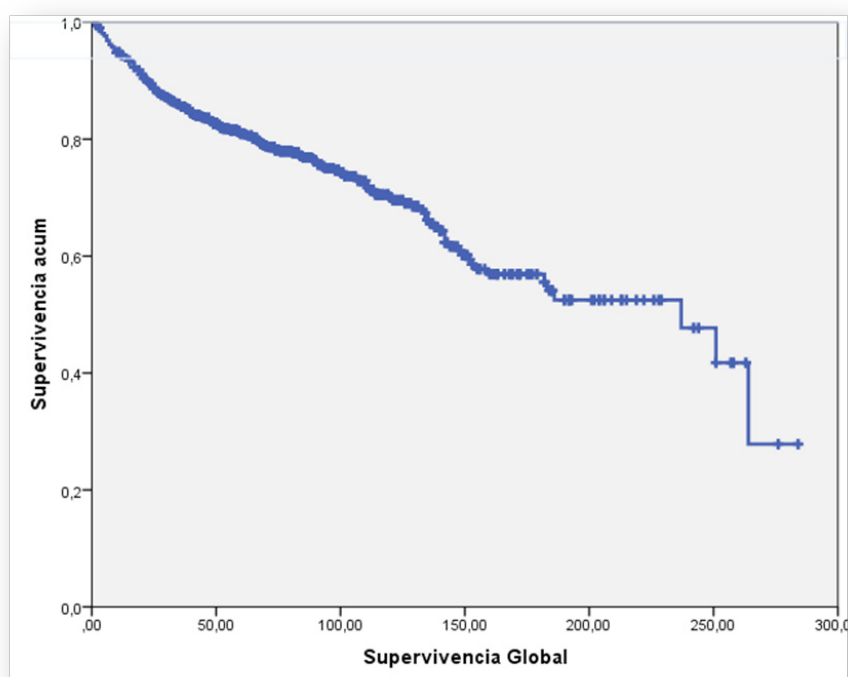


Gráfico 22 - Supervivencia global de la serie.

Tabla LIII : Supervivencia Global por años			
Años	Supervivencia	Pacientes muertos	Pacientes en riesgo
3	85,6%	102	580
5	80,9%	131	422
7	71,1%	148	286
10	70%	169	152
15	56,9%	189	42

4.5.3 – Supervivencia cáncer - específica

La estimación de la supervivencia cáncer - específica según Kaplan-Meir se detalla en el gráfico 23 y en la tabla LIV:

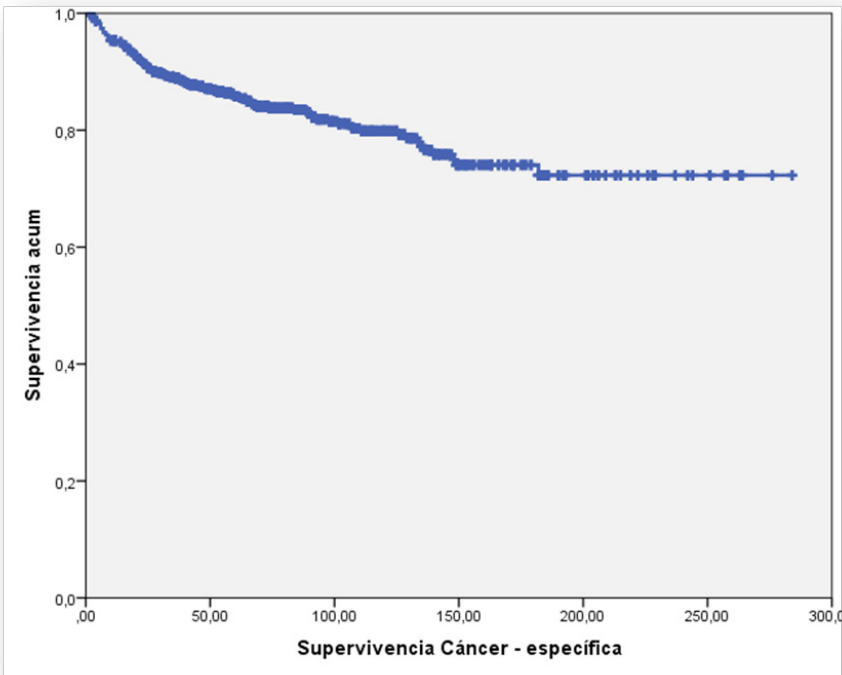


Gráfico 23 - Supervivencia cáncer - específica de la serie.

Tabla LIV : Supervivencia Cáncer – Específica por años			
Años	Supervivencia	Pacientes muertos	Pacientes en riesgo
3	88,9%	79	580
5	86,2%	96	422
7	83,5%	107	286
10	79,9%	117	186
15	74,1%	125	42

#### 4.5.3.1 – Supervivencia cáncer – específica según las variables patológicas

En la tabla LV se resumen la estimación de los porcentajes de la SCE según las diferentes variables patológicas:

Tabla LV : Supervivencia Cáncer Específica (SCE)				
Variable	3 años	5 años	10 años	P
Histología:				
• Adenoca.	88,7%	85,2%	77,7%	0,005
• Papilar	93,5%	93,5%	93,5%	
• Mixto	80%	80%	80%	
• Cromóforo	97,1%	97,1%	97,1%	
Grado Furhman:				
• I	100%	100%	100%	<0,001
• II	97,4%	97,4%	94,1%	
• III	87,6%	82,5%	73,4%	
• IV	59,5%	51,9%	44,6%	
Dif. sarcomatoide:				
• No	47,5%	44,7%	27,7%	<0,001
• Sí	92,7%	89,8%	85,2%	
Necrosis tumoral:				
• No	98,7%	98,2%	95,3%	<0,001
• Sí	72,6%	65,9%	53,1%	
pTumor:				
• pT1a	98,4%	98,4%	95,5%	<0,001
• pT1b	94,3%	93,5%	86,9%	
• pT2a	86,5%	80,4%	78,6%	
• pT2b	95,3%	95,3%	90,8%	
• pT3a	74,9%	67,9%	57,4%	
• pT3b	64,1%	48%	24%	
• pT3c	33%	---	---	
• pT4	33%	---	---	

pNódulo:				
• pN0	92,2%	89,9%	83,6%	<0,001
• pN+	27,3%	13,6%	13,6%	
Estadio patológico:				
• Localizado	95,7%	94,6%	90,6%	<0,001
• Localmente avanzado	78,6%	71,2%	58,9%	
• Afectación ganglionar	27,3%	13,6%	13,6%	
Tamaño tumoral (AP):				
• ≤ 4	98,1%	98,1%	94,7%	<0,001
• > 4 y ≤ 7	92,7%	91,6%	82,7%	
• > 7 y ≤ 10	78,8%	71,2%	65,7%	
• > 10	75,1%	68,4%	62,9%	
Márgenes quirúrgicos:				
• Libres	90,3%	87,4%	82%	0,01
• Afectados	80,8%	80,8%	56,5%	
Infiltración vascular:				
• No	95%	94%	89,6%	<0,001
• Sí	63%	51,5%	41,2%	
Multifocalidad:				
• No	92,5%	90,2%	84,1%	<0,001
• Sí	76,1%	70,6%	66,1%	

A continuación se exponen las curvas de SLR de las variables patológicas analizadas (gráficos 24 a 34).

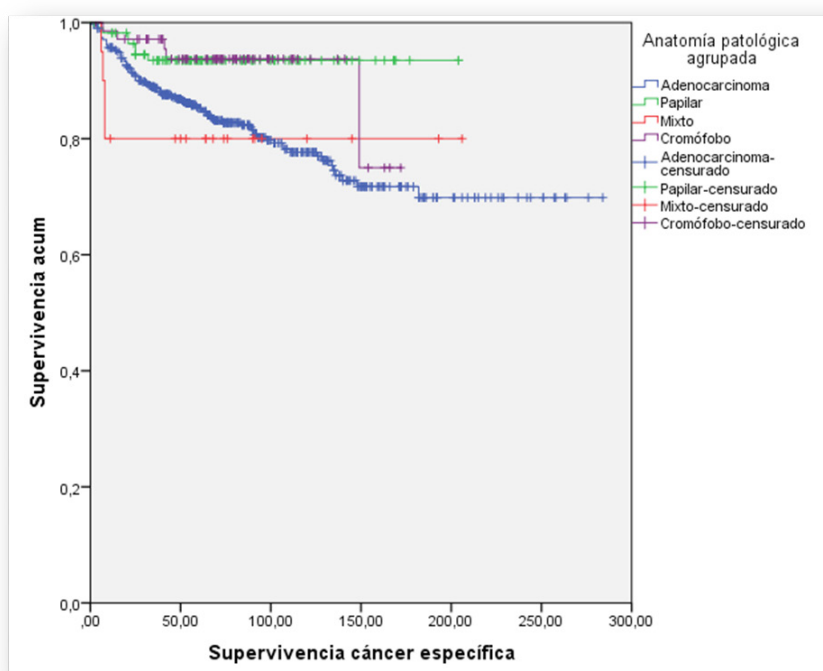


Gráfico 24 – Supervivencia cáncer específica según la variedad histológica en la pieza quirúrgica.

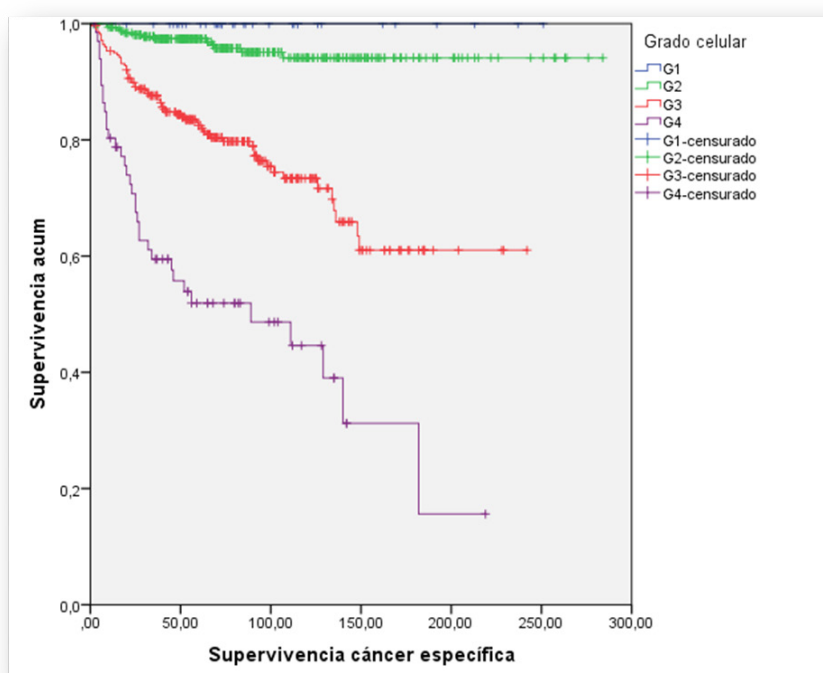


Gráfico 25 – Supervivencia cáncer específica según el grado de Fuhrman en la pieza quirúrgica.



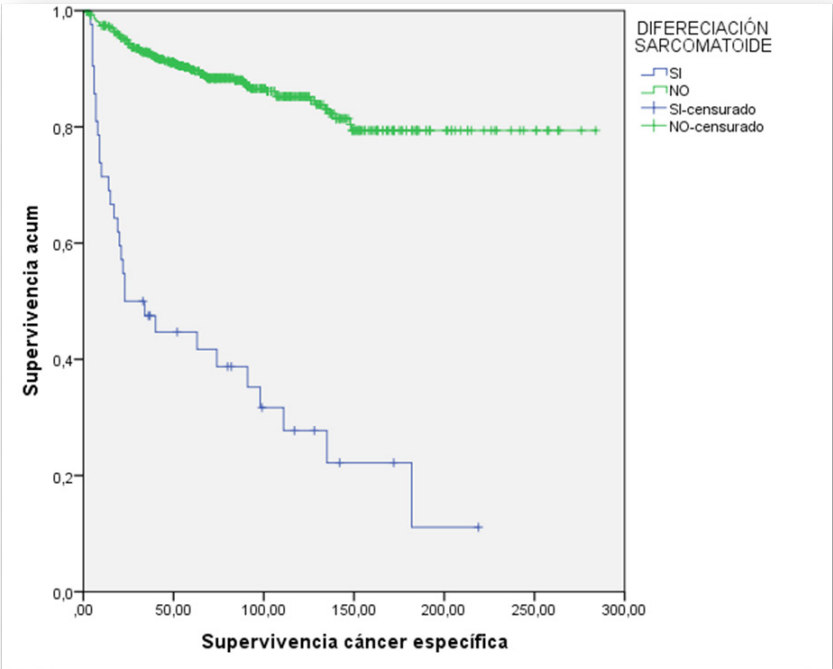


Gráfico 26 – Supervivencia cáncer específica según la existencia de diferenciación sarcomatoide en la pieza quirúrgica.

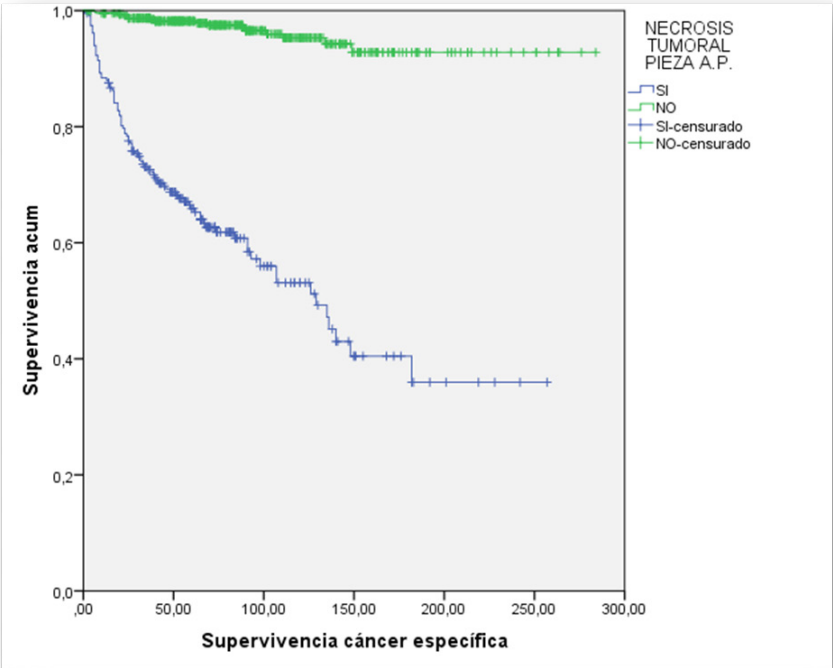


Gráfico 27 – Supervivencia cáncer específica según la existencia de necrosis tumoral en la pieza quirúrgica.

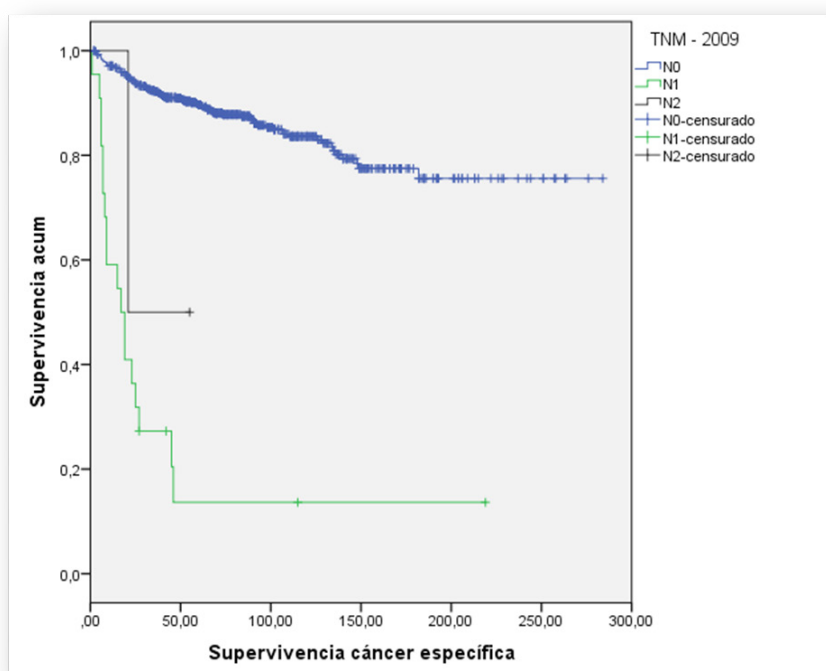


Gráfico 28 – Supervivencia cáncer específica según el estadio tumoral (pT) en la pieza quirúrgica.

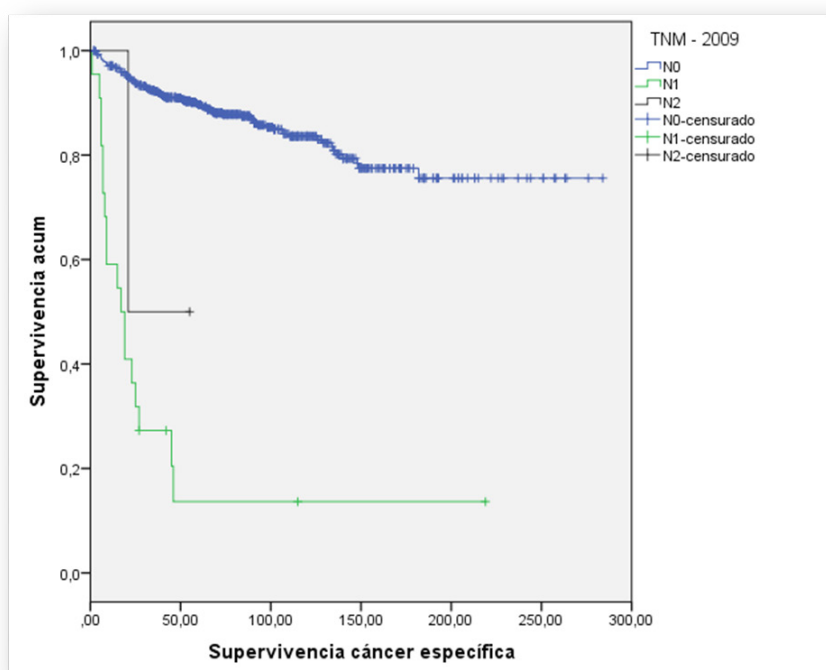


Gráfico 29 – Supervivencia cáncer específica según el estadio tumoral (pN) en la pieza quirúrgica.

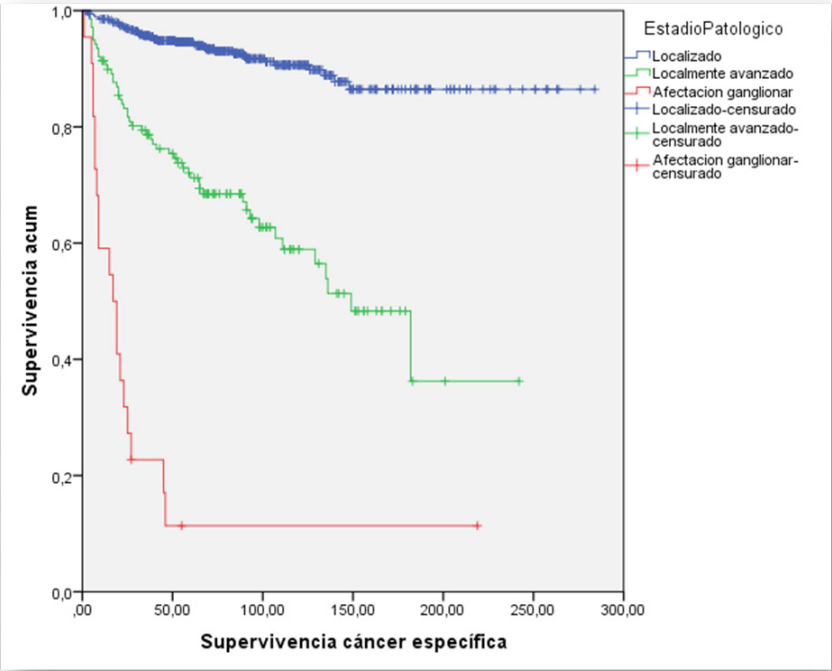


Gráfico 30 – Supervivencia cáncer específica según el estadio patológico en la pieza quirúrgica.

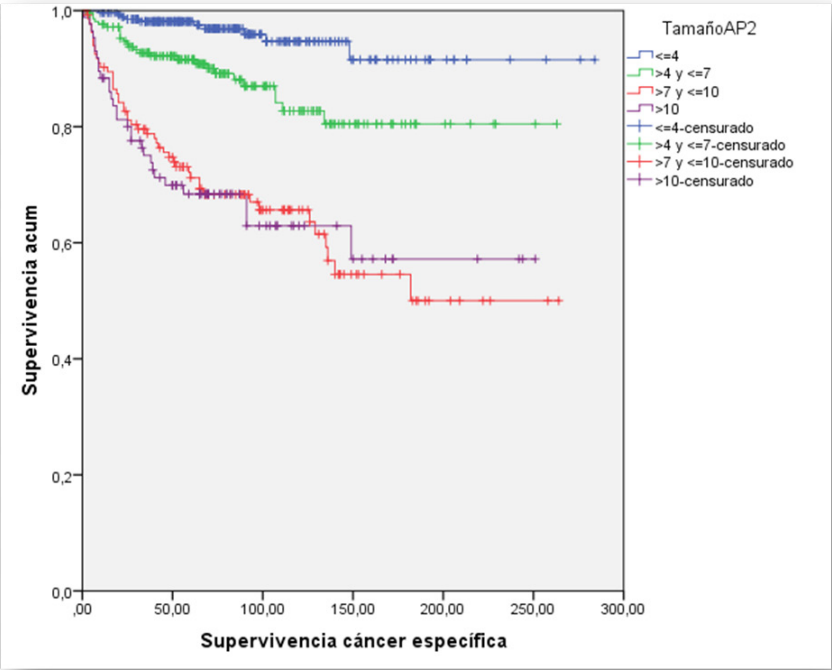


Gráfico 31 – Supervivencia cáncer específica según el tamaño tumoral en la pieza quirúrgica.

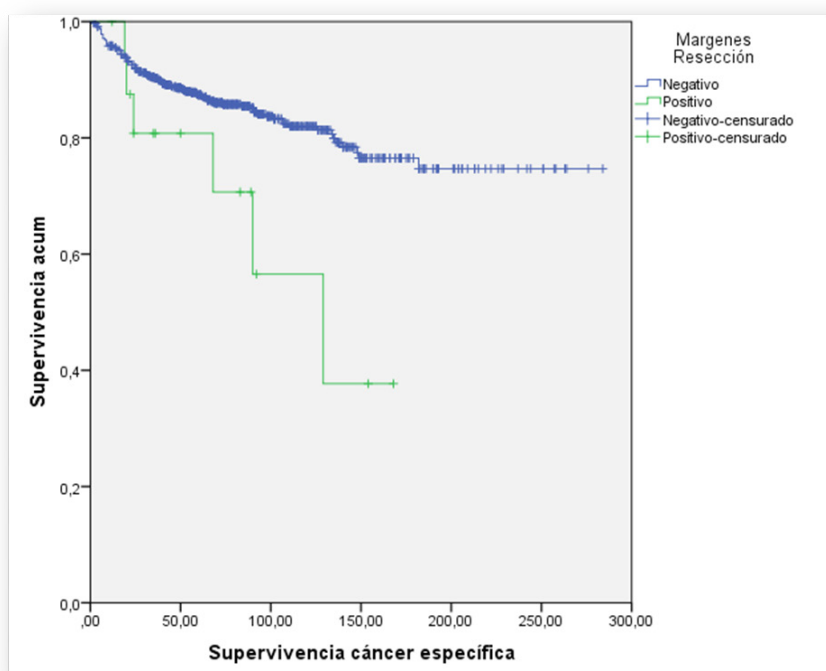


Gráfico 32 – Supervivencia cáncer específica según el estado del margen de resección en la pieza quirúrgica.

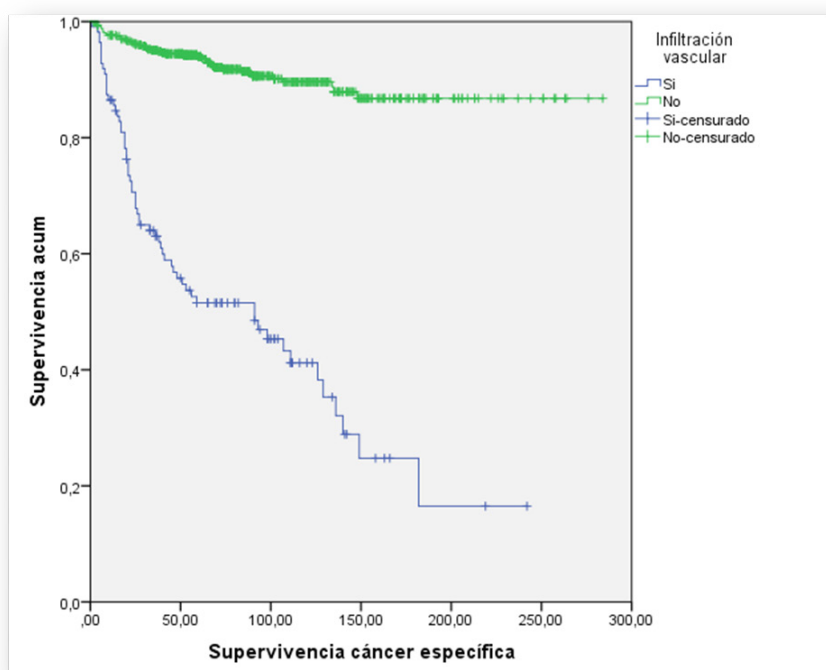


Gráfico 33 – Supervivencia cáncer específica según la infiltración vascular en la pieza quirúrgica.

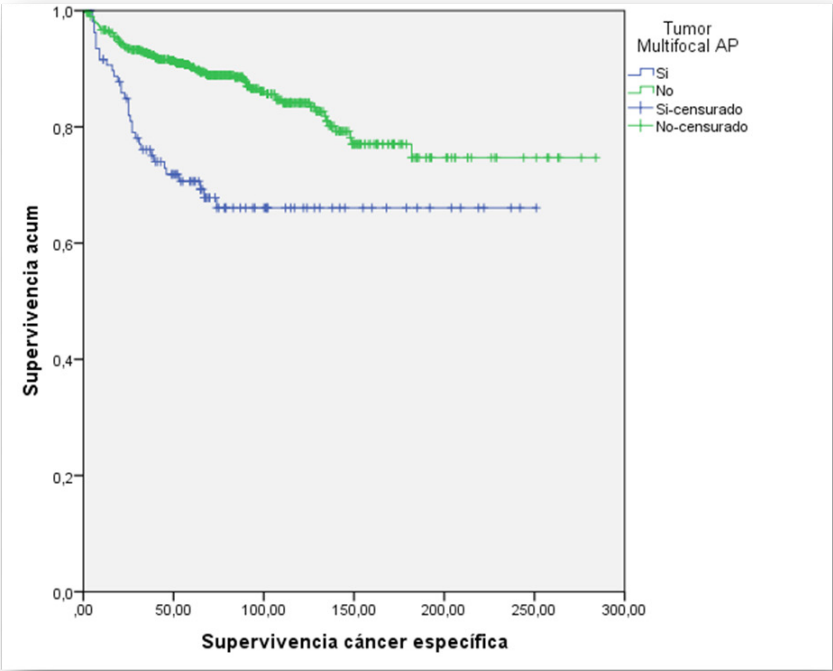


Gráfico 34 – Supervivencia cáncer específica según la multifocalidad tumoral en la pieza quirúrgica.

4.6 – CÁLCULO DEL MODELO PREDICTIVO

El cálculo del modelo predictivo se realizará sobre los pacientes con carcinoma renal en cualquiera de sus tres variantes histológicas: células claras, papilar y cromóforo, y sin metástasis en otros órganos en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, después de eliminar estos pacientes, quedaron 696 pacientes distribuidos como se aprecia en la tabla LVI:

Tabla LVI : Relación según las variedades histológicas		
Variedad	N	Porcentaje
Células claras	512	73,6%
Papilar	113	16,2%
Cromóforo	71	10,2%

El cálculo del modelo predictivo se realizará en función de las variables patológicas. Para mejorar el modelo se han agrupado las siguientes variables:

- Grado de Fuhrman – en dos grupos: 1-2 y 3-4.
- El estadio tumoral (pT) – en dos grupos: pT1-2 y pT3-4.
- La afectación ganglionar (pN) – en dos grupos: pN0 y pN+.
- Variedad histológica en: células claras, papilar y cromóforo.

Los valores de referencia para calcular el riesgo relativo (OR) de cada categoría dentro de cada una de las variables se establecieron de la siguiente forma:

- Variedad histológica = Cromóforo.
- Grado de Fuhrman = Grado 1-2.
- Diferenciación sarcomatoide = No.
- Necrosis tumoral = No.
- Estadio patológico pT = pT1-2
- Estadio patológico pN = pN0
- Tamaño en informe patológico =  $\leq 4$  cms.
- Márgenes quirúrgicos de resección = Negativos.
- Infiltración vascular = No.
- Multifocalidad tumoral = No.

Se ha realizado un corte transversal en la base de datos a los 3, 5 y 8 años, convirtiendo la base de datos original en 3 bases de datos independientes y pudiéndose manejar como tres estudios de cohortes. En cada una de las bases de datos se incluyen respectivamente los pacientes que:

- Han presentando recidiva a los 3, 5 u 8 años.

- Los pacientes sin recidiva con un seguimiento superior a los 3, 5 u 8 años.
- Los pacientes que presentaron recidiva entre los 3 y los 5 años se computan como recidiva en la base de los 5 años y los que presentaron recidiva entre los 5 y los 8 años se computan en la base de los 8 años.

#### 4.6.1 - Cálculo del modelo predictivo de recidiva a los 3 años

Cumplieron todos los criterios de selección 626 pacientes. El número de pacientes con recidiva fue de 106 (16,9%).

En la tabla LVII se detalla el análisis univariante de las distintas variables patológicas:

Tabla LVII : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 3 años			
Variable	OR	IC95%	P
<b>Variedad histológica:</b>			0,32
• Cromóforo	Referencia		
• Papilar	1,77	0,78-4,02	0,17
• Células claras	1,41	0,54-3,68	0,48
<b>Grado Fuhrman:</b>			<0,001
• Grado 1-2	Referencia		
• Grado 3-4	6,26	3,66-10,69	
<b>Dif. sarcomatoide:</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	14,00	6,95-28,18	
<b>Necrosis tumoral:</b>			<0,001
• No	Referencia		
• Aislada	2,73	1,19-6,272	0,01
• Extensa	22,69	13,00-39,59	<0,001

<b>pT:</b>			
• pT1-2	Referencia		<0,001
• pT3-4	6,01	3,84-9,39	
<b>pN:</b>			
• pN0	Referencia		<0,001
• pN+	32,25	10,17-122,77	
<b>Tamaño AP (cm.):</b>			
• ≤ 4	Referencia		<0,001
• > 4 y ≤ 7	2,45	1,23-4,87	0,01
• > 7 y ≤ 10	7,58	3,92-14,65	<0,001
• > 10	8,43	4,13-17,20	<0,001
<b>Márgenes de resección:</b>			
• Negativo	Referencia		0,06
• Positivo	2,81	0,92-8,56	
<b>Infiltración vascular:</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	10,21	6,30-16,55	
<b>Tumor multifocal (AP):</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	3,39	2,09-5,48	

Las variables patológicas identificadas como predictoras de recidiva en el análisis univariante son: el grado de Fuhrman  $\geq 3$  ( $p < 0,001$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p < 0,001$ ), la existencia de necrosis tumoral ( $p < 0,001$ ), el estadio patológico pT3 ( $p < 0,001$ ) y pN+ ( $p < 0,001$ ), el tamaño tumoral ( $p < 0,001$ ), la infiltración vascular ( $p < 0,001$ ) y la multifocalidad tumoral ( $p < 0,001$ ). La existencia de afectación tumoral en el margen de resección ( $p = 0,06$ ) presentó una tendencia a la significación estadística. La variedad histológica no se identificó como una variables predictiva de recidiva ( $p = 0,32$ ).



En el análisis multivariante se han incluido todas las variables patológicas con significación estadística ( $p < 0,05$ ) y las que presentan una tendencia a la significación ( $p < 0,1$ ). Se ha utilizado el método de análisis por pasos “atrás condicional” para ajustar el modelo predictivo. En la tabla LVIII se detallan los datos del análisis multivariante.

**Tabla LVIII : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 3 años**

Variable	B	OR	IC95%	P
<b>Grado Fuhrman:</b>				0,07
• Grado 1-2		Referencia		
• Grado 3-4	0,604	1,82	0,93-3,59	
<b>Dif. sarcomatoide:</b>				
• No		Referencia		0,001
• Sí	1,406	4,08	1,76-9,45	
<b>Necrosis tumoral:</b>				<0,001
• No		Referencia		
• Aislada	0,469	1,59	0,63-3,99	0,31
• Extensa	2,191	8,94	4,58-17,44	<0,001
<b>pN:</b>				
• pN0		Referencia		0,001
• pN+	2,567	13,02	2,71-62,59	
<b>Márgenes de resección:</b>				
• Negativo		Referencia		0,01
• Positivo	1,697	5,45	1,36-21,91	
<b>Infiltración vascular:</b>				
• No		Referencia		0,02
• Sí	0,735	2,08	1,10-3,93	
<b>Constante</b>	-3,414			<0,001

En el análisis multivariante se identificaron como variables predictoras independientes de recidiva: la diferenciación sarcomatoide ( $p=0,001$ ), la necrosis tumoral extensa ( $p<0,001$ ), la afectación ganglionar ( $p=0,001$ ), la afectación del margen quirúrgico de resección ( $p=0,01$ ) y la infiltración vascular ( $p=0,02$ ). El grado de Fuhrman 3-4 presentó una importante tendencia a la significación ( $p=0,07$ ).

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de la recidiva. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -3,414 + 0,604(\text{Fuhrman} \geq 3) + 1,406(\text{diferenciación sarcomatoide}) + 2,191(\text{necrosis extensa}) + 2,567(\text{pN+}) + 1,697(\text{margen quirúrgico positivo}) + 0,735(\text{infiltración vascular}).$$

La probabilidad de que un paciente tenga una recidiva en los 3 primeros años de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** es el grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada. Para ello hemos utilizado la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 6,45 ( $p=0,26$ ), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **discriminación** es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no. La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad (54,7%), especificidad (95,2%) y la exactitud global (88,3%). Construyendo una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva (gráfico 35).

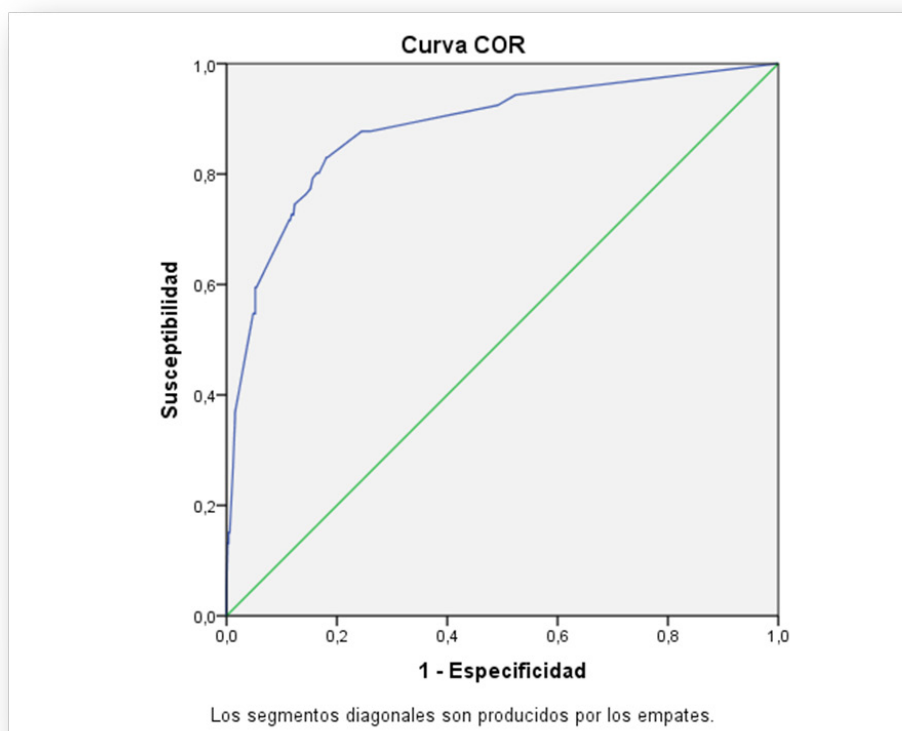


Gráfico 35 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 3 años.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 88,2% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 84,7-92,5 y una significación estadística ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6.2 - Cálculo del modelo predictivo de recidiva a los 5 años

Cumplieron todos los criterios de selección 500 pacientes. El número de pacientes con recidiva fue de 136 (27,2%).

En la tabla LIX se detalla el análisis univariante de las distintas variables patológicas:

**Tabla LIX : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 5 años**

Variable	OR	IC95%	P
<b>Variedad histológica:</b>			0,30
• Cromóforo	Referencia		
• Papilar	1,80	0,84-3,85	0,12
• Células claras	1,70	0,71-4,11	0,23
<b>Grado Fuhrman:</b>			<0,001
• Grado 1-2	Referencia		
• Grado 3-4	6,70	4,08-10,98	
<b>Dif. sarcomatoide:</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	9,59	4,52-20,32	
<b>Necrosis tumoral:</b>			<0,001
• No	Referencia		
• Aislada	3,97	1,94-8,13	<0,001
• Extensa	30,08	17,17-52,69	<0,001
<b>pT:</b>			<0,001
• pT1-2	Referencia		
• pT3-4	5,27	3,42-8,11	
<b>pN:</b>			
• pN0	Referencia		<0,001
• pN+	58,94	7,80-445,10	
<b>Tamaño AP (cm.):</b>			<0,001
• ≤ 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	1,95	1,07-3,57	0,03
• > 7 y ≤ 10	5,83	3,24-10,51	<0,001
• > 10	6,13	3,17-11,84	<0,001
<b>Márgenes de resección:</b>			
• Negativo	Referencia		0,04
• Positivo	3,23	1,06-9,81	

<b>Infiltración vascular:</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	8,35	5,14-13,56	
<b>Tumor multifocal (AP):</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	3,70	2,34-6,13	

Las variables patológicas identificadas como predictoras de recidiva en el análisis univariante fueron: el grado de Fuhrman  $\geq 3$  ( $p<0,001$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p<0,001$ ), la existencia de necrosis tumoral ( $p<0,001$ ), el estadio patológico pT3 ( $p<0,001$ ) y pN+ ( $p<0,001$ ), el tamaño tumoral ( $p<0,001$ ), la existencia de afectación tumoral en el margen de resección ( $p=0,04$ ), la infiltración vascular ( $p<0,001$ ) y la multifocalidad tumoral ( $p<0,001$ ). La variedad histológica no se identificó como variable predictiva de recidiva ( $p=0,30$ ).

En el análisis multivariante se han incluido todas las variables patológicas con significación estadística ( $p<0,05$ ). Se ha utilizado el método de análisis por pasos “atrás condicional” para ajustar el modelo predictivo (tabla LX).

En el análisis multivariante se identificaron como variables predictoras independientes de recidiva: el grado de Fuhrman  $\geq 3$  ( $p=0,01$ ), la necrosis tumoral aislada ( $p=0,01$ ) y la extensa ( $p<0,001$ ), la afectación ganglionar ( $p=0,007$ ), la afectación tumoral de los márgenes de resección ( $p=0,004$ ) y la multifocalidad tumoral ( $p=0,009$ ). La diferenciación sarcomatoide presentó una importante tendencia a la significación ( $p=0,07$ ).

Tabla LX : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 5 años

Variable	B	OR	IC95%	P
<b>Grado Fuhrman:</b>				0,01
• Grado 1-2		Referencia		
• Grado 3-4	0,793	2,21	1,17-4,16	
<b>Dif. sarcomatoide:</b>				
• No		Referencia		0,07
• Sí	0,858	2,35	0,93-5,95	
<b>Necrosis tumoral:</b>				<0,001
• No		Referencia		
• Aislada	1,001	2,73	1,25-5,91	0,01
• Extensa	2,757	15,75	8,39-29,55	<0,001
<b>pN:</b>				
• pN0		Referencia		0,007
• pN+	3,253	25,87	2,48-269,53	
<b>Márgenes quirúrgicos:</b>				
• No		Referencia		0,004
• Sí	1,922	6,83	1,84-25,34	
<b>Multifocalidad tumoral:</b>				
• No		Referencia		0,009
• Sí	0,895	2,44	1,25-4,76	
<b>Constante</b>	-3,070			<0,001

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de la recidiva. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -3,070 + 0,793(\text{Fuhrman} \geq 3) + 0,858(\text{diferenciación sarcomatoide}) + 1,001(\text{necrosis aislada}) + 2,757(\text{necrosis extensa}) + 3,253(\text{pN+}) + 1,922(\text{margen quirúrgico positivo}) + 0,895(\text{multifocalidad tumoral}).$$

La probabilidad de que un paciente tenga una recidiva en los 5 primeros años de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** es el grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada. Para ello hemos utilizado la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 1,99 ( $p=0,73$ ), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **discriminación** es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no. La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad (68,9%), especificidad (90,9%) y la exactitud global (85,0%). Construyendo una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva (gráfico 36).

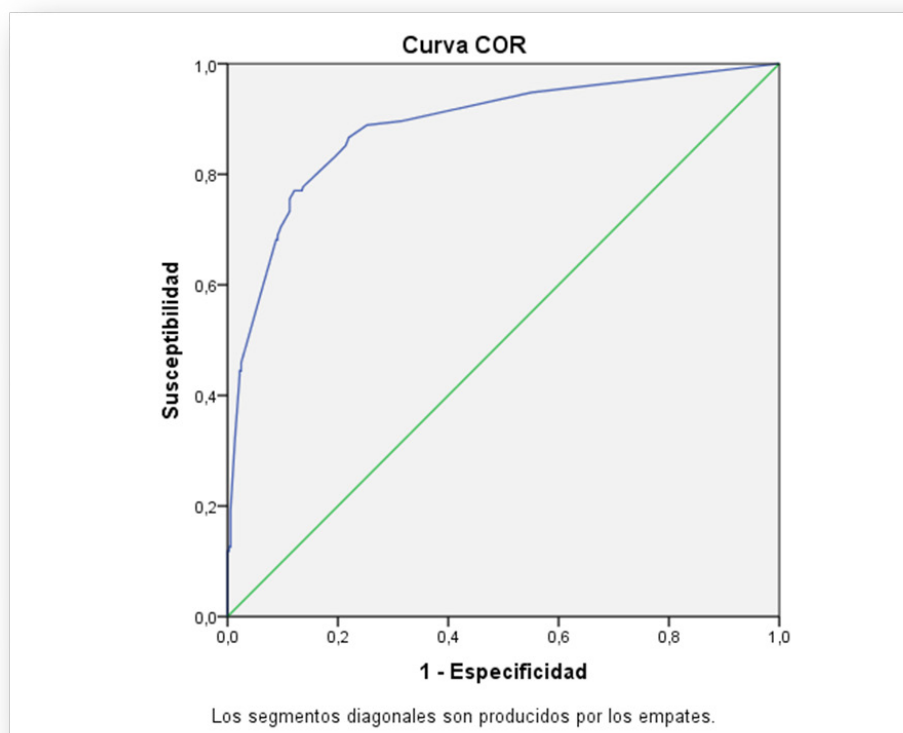


Gráfico 36 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 5 años.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 88,7% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 84,3-92,5 y una significación estadística ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6.3 - Cálculo del modelo predictivo de recidiva a los 8 años

Cumplieron todos los criterios de selección 357 pacientes. El número de pacientes con recidiva fue de 153 (42,9%).

En la tabla LXI se detalla el análisis univariante de las distintas variables patológicas:



**Tabla LXI : Análisis univariante con las variables patológicas y recidiva a los 8 años**

Variable	OR	IC95%	P
<b>Variedad histológica:</b>			0,93
• Cromóforo	Referencia		
• Papilar	1,08	0,48-2,42	0,84
• Células claras	1,18	0,45-3,07	0,72
<b>Grado Fuhrman:</b>			<0,001
• Grado 1-2	Referencia		
• Grado 3-4	5,09	3,16-8,18	
<b>Dif. sarcomatoide:</b>			
• No	Referencia		<0,001
• Sí	7,15	3,05-16,75	
<b>Necrosis tumoral:</b>			<0,001
• No	Referencia		
• Aislada	3,71	1,81-7,58	<0,001
• Extensa	37,56	19,13-73,76	<0,001
<b>pT:</b>			<0,001
• pT1-2	Referencia		
• pT3-4	4,85	3,00-7,84	
<b>pN:</b>			
• pN0	Referencia		0,001
• pN+	28,78	3,80-217,56	
<b>Tamaño AP (cm.):</b>			<0,001
• ≤ 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	1,51	0,83-2,74	0,17
• > 7 y ≤ 10	3,28	1,83-5,90	<0,001
• > 10	3,96	1,98-7,92	<0,001

<b>Márgenes de resección:</b>			
• <b>Negativo</b>	Referencia		0,02
• <b>Positivo</b>	4,68	1,26-17,328	
<b>Infiltración vascular:</b>			
• <b>No</b>	Referencia		<0,001
• <b>Sí</b>	5,57	3,29-9,44	
<b>Tumor multifocal (AP):</b>			
• <b>No</b>	Referencia		<0,001
• <b>Sí</b>	3,32	1,92-5,74	

Las variables patológicas identificadas como predictoras de recidiva en el análisis univariante son: el grado de Fuhrman  $\geq 3$  ( $p < 0,001$ ), la diferenciación sarcomatoide ( $p < 0,001$ ), la existencia de necrosis tumoral ( $p < 0,001$ ), el estadio patológico pT3 ( $p < 0,001$ ) y pN+ ( $p = 0,001$ ), el tamaño tumoral ( $p < 0,001$ ), la existencia de afectación tumoral en el margen de resección ( $p = 0,02$ ), la infiltración vascular ( $p < 0,001$ ) y la multifocalidad tumoral ( $p < 0,001$ ). La variedad histológica no se identificó como una variables predictiva de recidiva ( $p = 0,93$ ).

En el análisis multivariante se han incluido todas las variables patológicas con significación estadística ( $p < 0,05$ ). Se ha utilizado el método de análisis por pasos “atrás condicional” para ajustar el modelo predictivo (tabla LXII).

**Tabla LXII : Análisis multivariante con las variables patológicas y recidiva a los 8 años**

Variable	B	OR	IC95%	P
<b>Grado Fuhrman:</b>				0,04
• Grado 1-2		Referencia		
• Grado 3-4	0,632	1,88	1,00-3,51	
<b>Necrosis tumoral:</b>				<0,001
• No		Referencia		
• Aislada	1,042	2,83	1,32-6,07	0,007
• Extensa	3,307	27,30	13,24-56,30	<0,001
<b>pN:</b>				
• pN0		Referencia		0,04
• pN+	2,443	11,50	1,17-112,48	
<b>Márgenes Quirúrgicos:</b>				
• No		Referencia		0,002
• Sí	2,239	9,38	2,25-38,99	
<b>Constante</b>	-2,050			<0,001

En el análisis multivariante solo se identificaron como variables predictoras independientes de recidiva: El grado de Fuhrman  $\geq 3$  ( $p=0,04$ ), la necrosis tumoral aislada ( $p=0,007$ ) y la necrosis extensa ( $p<0,001$ ), la afectación ganglionar ( $p=0,04$ ) y los márgenes quirúrgicos positivos ( $p=0,002$ ).

El modelo de regresión logística permite tener en cuenta el efecto de varias variables en la probabilidad de la recidiva. Dicha probabilidad puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{exp} = -2,050 + 0,632(\text{Fuhrman} \geq 3) + 1,042(\text{necrosis aislada}) + 3,307(\text{necrosis extensa}) + 2,443(\text{pN+}) + 2,239(\text{margen quirúrgico positivo}).$$

La probabilidad de que un paciente tenga una recidiva en los 8 primeros años de seguimiento se calculará con la siguiente fórmula:

$$P(R = Si) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{exp})}}$$

La validación de los modelos predictivos se realiza mediante la *calibración* y la *discriminación*.

La **calibración** es el grado en la que la probabilidad predicha coincide con la observada. Para ello hemos utilizado la prueba de *Hosmer-Lemeshow*. El test de la Chi cuadrado fue de 7,69 ( $p=0,103$ ), por lo tanto al no existir significación estadística nos indica que existe una elevada coincidencia entre los resultados observados y los esperados y, por lo tanto, “*un buen ajuste*” del modelo.

La **discriminación** es el grado en el que el modelo distingue entre los individuos en los que ocurre el evento y en los que no. La capacidad de discriminación de un modelo predictivo se realiza calculando la sensibilidad (73,3%), especificidad (91,7%) y la exactitud global (84,0%). Construyendo una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo y calculando el área bajo la curva (gráfico 37).

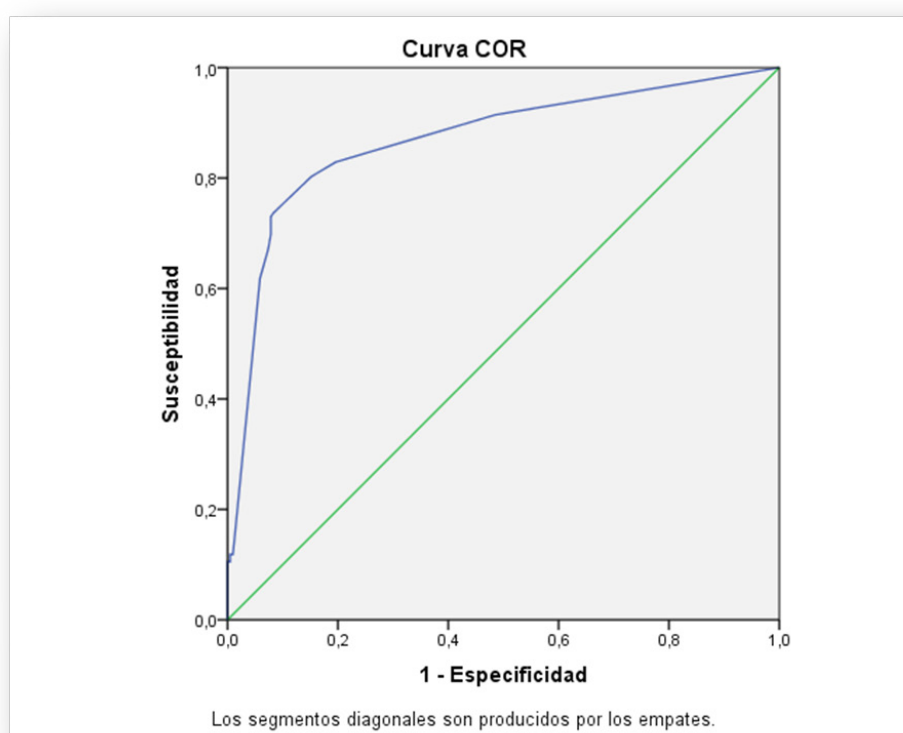


Gráfico 37 – Curva ROC del modelo predictivo de recidiva a los 8 años.

El modelo presenta una capacidad predictiva del 86,9% (área bajo la curva ROC) con un intervalo de confianza del 83,2-92,3 y una significación estadística ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6.4 – Comparación entre los 3 modelos predictivos

La comparación del riesgo relativo y su significación estadística en los 3 modelos predictivos calculados se detalla en la tabla LXIII:

Tabla LXIII: Comparación del Ods Ratio (OR) entre los 3 modelos predictivos						
	M. Pred. 3 años		M. Pred. 5 años		M. Pred. 8 años	
	OR	P	OR	P	OR	P
<b>Grado 3-4</b>	1,82	0,07	2,21	0,01	1,88	0,04
<b>Dif. Sarcomatoide</b>	4,08	0,001	2,35	0,07	---	---
<b>Necrosis:</b>						
• <b>Aislada</b>	1,59	0,31	2,73	0,01	2,83	0,007
• <b>Extensa</b>	8,94	<0,001	15,75	0,001	27,3	<0,001
<b>pN+</b>	13,02	0,001	25,87	0,007	11,5	0,04
<b>Márgenes (+)</b>	5,45	0,01	6,83	0,004	9,38	0,002
<b>Infil. vascular</b>	2,08	0,02	---	---	---	---
<b>Multifocalidad</b>	---	---	2,44	0,009	---	---

Al comparar los 3 modelos predictivos elaborados podemos observar que:

- El RR del grado de Furhman 3-4 se mantiene estable en los 3 modelos.
- La diferenciación sarcomatoide va perdiendo peso según pasan los años, desapareciendo del modelo a los 8 años.
- La necrosis tanto aislada como extensa aumenta progresivamente su peso en los modelos predictivos, de tal forma que en el modelo a los 8 años es la variable con mayor RR.

- La afectación ganglionar (pN+) aunque gana peso en el modelo a los 5 años, lo pierde en el modelo a los 8 años.
- La afectación de los márgenes quirúrgicos por el tumor gana peso con el paso del tiempo.
- La infiltración vascular y la multifocalidad vascular aparecen de forma esporádica en los modelos a los 3 y a los 5 años respectivamente.

En la tabla LXIV comparamos la sensibilidad, especificidad, exactitud, y área bajo la curva (ABC) ROC.

Tabla LXIV: Comparación entre los 3 modelos predictivos			
	M. Pred. 3 años	M. Pred. 5 años	M. Pred. 8 años
<b>N</b>	626	500	357
<b>Recidiva</b>	106 (26%)	136 (27,2%)	153 (42,9%)
<b>Sensibilidad</b>	54,7%	68,9%	73,3%
<b>Especificidad</b>	95,2%	90,9%	91,7%
<b>Exactitud</b>	88,3%	85%	84%
<b>Área bajo la curva</b>	88,2%	88,7%	86,9%

#### 4.7.- CREACIÓN DE UNA TABLA DE EXCEL PARA EL CÁLCULO Y EJEMPLOS DE SU UTILIZACIÓN

Hemos creado una hoja de cálculo de Excel en la que hemos implementado los modelos predictivos generados a los 3, 5 y 8 años; de tal modo que nos sea útil para estimar la probabilidad de recidiva en la práctica clínica diaria y nos facilite en el futuro una validación externa del modelo.

En el gráfico 38 figura una captura de imagen de la hoja de cálculo.

Paciente	Fuhrman $\geq 3$	Diferenciación sarcomatoide	Necrosis	Aislada	Extensa	pN+	Márgenes quirúrgicos positivos	Multifocalidad tumoral	Infiltración vascular microscópica	3 años	5 años	8 años	Probabilidad recidiva		
										3 años	5 años	8 años	3 años	5 años	8 años
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11
										3,414	3,07	2,05	0,03	0,04	0,11

Figura 38 – Hoja de cálculo

Así mismo, hemos calculado las probabilidades de algunos casos de ejemplo. En la codificación de las variables 0 equivale a No y 1 a Si (0=no/1=si). Estos resultados aparecen en el Gráfico 39.

Por ejemplo, un paciente (caso 1) con grado de Fuhrman  $\geq 3$ , sin diferenciación sarcomatoide, con necrosis aislada, sin afectación ganglionar, pero con márgenes quirúrgicos afectos, multifocalidad tumoral e infiltración vascular tendía una probabilidad de recurrencia del 40%, 82% y 86% a 3, 5 y 8 años respectivamente.

Un paciente (caso 2) con grado de Fuhrman  $\geq 3$ , multifocalidad tumoral, infiltración vascular y márgenes afectos, pero pN0, sin necrosis y sin diferenciación sarcomatoide; tendría una probabilidad de recurrencia según el modelo del 40%, 65% y 69% a los 3, 5 y 8 años respectivamente.

Un paciente (caso 3) que solamente presentara necrosis aislada y multifocalidad en la pieza quirúrgica, tendría una probabilidad de recidiva del 3%, 25% y 26% a los 3, 5 y 8 años respectivamente.

El último ejemplo (caso 4), con todos los factores presentes excepto los márgenes quirúrgicos y la multifocalidad, tendría una probabilidad de recidivar del 98%, 99% y 99% a los 3, 5 y 8 años de forma respectiva.

N49													
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
2				Necrosis						Probabilidad recidiva			
3	Paciente	Fuhrman ≥ 3	Diferenciación sarcomatoide	Aislada	Extensa	PN+	Márgenes quirúrgicos positivos	Multifocalidad tumoral	Infiltración vascular microscópica	3 años	5 años	8 años	
4		1	1	0	1	0	0	1	1	0,406609	0,82361	0,86565	
5				Necrosis						Probabilidad recidiva			
6													
7	Paciente	Fuhrman ≥ 3	Diferenciación sarcomatoide	Aislada	Extensa	PN+	Márgenes quirúrgicos positivos	Multifocalidad tumoral	Infiltración vascular microscópica	3 años	5 años	8 años	
8		2	1	0	0	0	0	1	1	0,406609	0,6318124	0,69445	
9				Necrosis						Probabilidad recidiva			
10													
11	Paciente	Fuhrman ≥ 3	Diferenciación sarcomatoide	Aislada	Extensa	PN+	Márgenes quirúrgicos positivos	Multifocalidad tumoral	Infiltración vascular microscópica	3 años	5 años	8 años	
12		3	0	1	0	0	0	0	1	0,031861	0,2361327	0,26737	
13				Necrosis						Probabilidad recidiva			
14													
15	Paciente	Fuhrman ≥ 3	Diferenciación sarcomatoide	Aislada	Extensa	PN+	Márgenes quirúrgicos positivos	Multifocalidad tumoral	Infiltración vascular microscópica	3 años	5 años	8 años	
16		4	1	0	1	1	0	0	0	0,98352	0,9899591	0,98703	
17													

Figura 39 – Ejemplos de cálculo de probabilidades según el modelo predictivo





## **5. DISCUSIÓN**



El tratamiento del CCR ha experimentado una revolución desde el punto de vista farmacológico. La aparición de fármacos diana mejor tolerados y más efectivos ha cambiado el horizonte pronóstico de muchos de los pacientes diagnosticados de CCR metastásico. Sin embargo, hasta el momento, solamente los pacientes con enfermedad diseminada (M+) diagnosticable desde el punto de vista macroscópico son candidatos a recibir estos tratamientos.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en una fase localizada. A pesar del tratamiento quirúrgico adecuado, un porcentaje de los mismos experimentará una progresión de su enfermedad. A la espera de los resultados definitivos de los ensayos clínicos de adyuvancia tras cirugía en CCR localizado, debemos disponer de herramientas que nos permitan individualizar el riesgo de recidiva tumoral de cada paciente. El objetivo de estas herramientas debe ser proporcionar al paciente un seguimiento adecuado, una información con la menor incertidumbre posible sobre su pronóstico y la detección de los pacientes con alto riesgo de progresión (candidatos a entrar en ensayos clínicos de adyuvancia con terapias diana).

El presente trabajo aporta tres modelos predictivos inéditos, basados exclusivamente en variables anatomopatológicas, de predicción de recidiva tumoral a 3, 5 y 8 años en pacientes diagnosticados de CCR localizado tratados con cirugía. Los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo y su puesta en contexto con la literatura específica sobre el tema son los siguientes:

### **5.1.- Características de la población del estudio**

La población global del estudio procede de un único centro, constituyendo una serie histórica.

Los datos en cuanto a edad y distribución por sexos son similares a otras series publicadas. Por ejemplo, si la comparamos con una serie reciente del año 2010<sup>248</sup>, de 1862 pacientes, la mediana de edad fue de 63,7 años (en nuestra serie 65 años) y el 64,1% fueron varones (en nuestra serie 66,9%).

## 5.2.- Factores de riesgo en CCR

En cuanto a los **factores de riesgo conocidos de CCR**, la incidencia en nuestra serie es similar a lo encontrado en la literatura: el 70% presentaron algún grado de sobrepeso u obesidad y el 60,5% eran fumadores al diagnóstico; datos similares a los encontrados en el estudio multicéntrico español del año 2011 (76,3% con sobrepeso/obesidad y 43,5% con hábito tabáquico)<sup>7</sup>.

## 5.3.- Comorbilidad

En cuanto a la **comorbilidad** de los pacientes, el 88,7% presentaron alguna patología previa; siendo mayor que la media nacional (70,3%)<sup>7</sup>. El sistema cardiovascular fue el más afectado (80,7%), seguido del endocrino y respiratorio. El 24,1% presentaba una segunda neoplasia; siendo también mayor que la media nacional (por ejemplo, en nuestra serie un 10,4% de los hombres presentaba un cáncer de próstata sincrónico/metacrónico frente al 1,9% del estudio de incidencia de la AEU)<sup>7</sup>.

Al estratificar los casos según el Índice de Charlson, encontramos un mayor porcentaje de casos con un índice mayor o igual a 3 que en la literatura.

En un estudio publicado en el año 2012 en Estados Unidos, a partir de datos recogidos de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) entre los años 1995 y 2005<sup>249</sup>, un 55,9% de los casos obtuvo 0 en la puntuación de Charlson frente a un 10,1% en nuestra serie. En cuanto a los casos con puntuación  $\geq 3$  fue del 8,5% frente al 45,5% en nuestra serie.

Ello puede ser debido a la mejor recogida de datos en nuestro estudio, ya que dispusimos de acceso directo a las historias clínicas, en comparación con la base de datos SEER, en la que puede haber una pérdida de datos debido a una recogida incompleta por la propia estructura de adquisición de los datos.

#### 5.4.- Forma de presentación clínica

En cuanto a la forma de presentación, los pacientes con debut sintomático fueron un 32,8% en nuestra serie; siendo comparable a lo encontrado en otras series, como la de Kattan<sup>224</sup>, en la que un 33,9% de los casos fue sintomático al diagnóstico. El porcentaje de pacientes diagnosticados de manera incidental aumentó con el paso del tiempo, pasando del 47,6% en el primer quinquenio al 72,6% en el último. Ello se acompaña de una disminución progresiva del tamaño tumoral en la serie. Estos datos están en consonancia con lo observado en otros estudios<sup>250 251</sup>; corroborando los datos que apuntan a una migración en los últimos años hacia el diagnóstico de casos de tumores de menor tamaño y estadios más bajos, debido a la generalización del uso de pruebas de imagen; principalmente la ecografía.

#### 5.5.- Tratamiento

En cuanto al **tratamiento realizado**, en el 80,9% de los casos se llevó a cabo nefrectomía radical, con un 39,4% de los casos tratados mediante abordaje laparoscópico. Al estratificar por quinquenios, observamos un aumento progresivo de la cirugía conservadora de nefronas (7,3% en el primer quinquenio frente al 28,7% del último quinquenio); así como del abordaje laparoscópico (0% hasta el año 1999 y 80,9% en el último quinquenio de la serie: 2005-2009). El aumento del tratamiento quirúrgico parcial en nuestro centro ha ido paralelo a la publicación de los estudios que demostraron una supervivencia cáncer específica similar entre cirugía parcial y radical, con un beneficio para los pacientes en la mortalidad por otras causas cuando eran tratados con cirugía conservadora de nefronas<sup>142 143 144</sup>.

La primera nefrectomía laparoscópica fue realizada por Clayman en 1990<sup>252</sup>. En el año 1993, el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón publica su primera nefrectomía por vía laparoscópica en el Congreso Nacional de la AEU de dicho año<sup>253</sup>. Desde entonces, numerosos estudios han

demostrado una menor morbilidad del acceso laparoscópico con resultados oncológicos similares<sup>150 153 154 155</sup>. Nuestra serie refleja la transición llevada a cabo en la década de los noventa, pero sobre todo en los 2000, desde la cirugía abierta a la laparoscópica; siendo actualmente esta última el principal abordaje en la cirugía renal oncológica.

## 5.6.- Variables patológicas

Dado que **nuestro modelo pronóstico se basa exclusivamente en variables patológicas**, a continuación realizaremos una comparación de los resultados obtenidos en nuestro análisis con lo publicado en la literatura.

Si evaluamos la distribución según el **tipo histológico**, encontramos algunas diferencias con respecto a lo publicado previamente en algunos estudios<sup>254 255</sup>. La proporción de CCR tipo células claras es menor en nuestra serie (71,8% frente al 80-90% de otras series). Los tumores de tipo papilar constituyen el 15,5% de los casos (6-15% según series); mientras que la proporción de CCR tipo cromóforo es mayor (9,7% frente a 2-5%). Sin embargo, la distribución de nuestra serie es similar a la publicada por Kattan en el año 2001<sup>224</sup> (Células claras 69,9%/papilar 19,1%/cromóforo 11%).

En nuestra serie, **el tipo histológico** no ha demostrado ser un factor independiente predictivo de recidiva, aunque sí de mortalidad (a favor del subtipo cromóforo y papilar). Este hallazgo es similar a lo encontrado en otros estudios, en los que el subtipo histológico, a pesar de ser un factor predictivo de mortalidad cáncer-específica, pierde su valor al combinarlo con el resto de variables anatomopatológicas<sup>256</sup>. En un estudio de 11618 pacientes<sup>257</sup>, los autores concluyeron que el pronóstico dependía más del resto de variables que del subtipo histológico y recomendaban incluir los tres subtipos principales como uno solo en los modelos predictivos. Estos resultados han sido confirmados en nuestro estudio, en el que el subtipo histológico no fue una variable independiente de recidiva en ninguno de los tres modelos predictivos, y en consecuencia no ha sido introducida en los mismos.

Con respecto al **grado histológico de Fuhrman**, la distribución que encontramos es una proporción muy similar a la encontrada en la serie de la Clínica Mayo<sup>233</sup> (G1 4,8%/10,1%, G2 44,3%/43,3%, G3 38,4%/37,7%, G4 10,8%/8,9%). Al igual que en otras series<sup>203</sup>, la proporción de grados G3 y G4 ha aumentado en el tiempo (35,5% en el primer quinquenio y 52,9% en el último). Ello podría ser debido a un aprendizaje por parte de los patólogos y a una estandarización del sistema de gradación.

Con respecto al **tamaño tumoral**, la mayoría (72,5%) presentaban un tamaño menor a 7 cm (T1), siendo un 38,6% menores de 4 cm. Ello se corresponde con los datos de series modernas de validación externa de nomogramas (33,6%)<sup>225</sup>. Al igual que lo visto en otras series históricas, encontramos una disminución del tamaño con el tiempo (los menores de 4 cm han pasado de ser un 29,3% en el primer quinquenio a un 44,9% en el último)<sup>250</sup>.

Si evaluamos la **estadificación según la clasificación TNM** es similar a la encontrada en las series más importantes<sup>223 225</sup>, aunque con una mayor representación de los casos T1. Ello podría ser debido a que la mayoría de los casos (303) corresponden al último quinquenio, siendo la proporción de tumores menores de 7 cm en este grupo muy alta (72,6% de los casos).

En cuanto a la **afectación ganglionar**, el 3,7% de los casos presentaron afectación ganglionar confirmada patológicamente. El porcentaje es muy similar al encontrado en otras series: 2,7%-5,5%<sup>225 233</sup>.

En relación a otras variables patológicas, la **afectación sarcomatoide** ocurrió en el 6,7% de los casos, siendo un porcentaje similar al encontrado en otros estudios (1-8%), como ya se señaló en la introducción<sup>258</sup>.

Un 16,8% de los casos presentaron **infiltración vascular microscópica**; lo cual esta en el límite inferior del intervalo descrito en la literatura, que es muy amplio (11-44,5%)<sup>259</sup>.



En cuanto a la presencia de **márgenes quirúrgicos positivos**, encontramos un 2,3% de casos en la serie; la mayoría de ellos en los casos tratados con cirugía conservadora de nefronas. En un estudio de revisión de la implicación de la presencia de márgenes positivos en la cirugía parcial renal en cuanto a la recidiva local<sup>260</sup>; la incidencia encontrada en la literatura fue del 0-7% en el abordaje abierto, del 0,7-4% en el abordaje laparoscópico y del 3,9-5,7% en la cirugía asistida por robot. Nuestros datos son por lo tanto comparables a otras series publicadas.

En relación a la presencia de **necrosis tumoral** en la pieza quirúrgica, estuvo presente en un 33,9% de los casos. En la literatura, la presencia de necrosis es variable, con un amplio margen en entre las series publicadas (30,8-66%)<sup>261</sup>. En el estudio del modelo pronóstico SSIGN<sup>233</sup>, que es el mayor que evalúa la presencia de necrosis, encontramos un 30,8% de casos con necrosis; similar al encontrado por nosotros.

Existen tres estudios que evalúan si el porcentaje de necrosis presente es un factor pronóstico independiente. Dos estudios establecieron sendos puntos de corte en 50%<sup>262</sup> y del 20%<sup>261</sup>. En nuestra serie hemos empleado el punto de corte utilizado por Klatte et al en el año 2009 (20%)<sup>261</sup>. En dicho estudio, un 32% del los casos tuvo  $\leq 20\%$  de necrosis, mientras que un 34% mayor del 20%; en comparación con nuestra serie, con un 11,5% de casos con  $\leq 20\%$  de necrosis y un 22,65% con más del 20%. Las diferencias pueden ser debidas a que en su serie incluyeran hasta un 30% de paciente metastáticos, en teoría con tumores más avanzados y probablemente más agresivos; con una mayor incidencia global de necrosis en comparación con nuestra serie, en la que todos los casos eran localizados al diagnóstico.

En nuestro estudio también evaluamos la **multifocalidad tumoral** en la pieza de nefrectomía. Definimos multifocalidad como la presencia de más de una lesión tumoral renal dentro de la misma unidad renal.

En una revisión del año 2012<sup>263</sup>, que incluyó los 9 estudios que evaluaron la presencia de multifocalidad, los autores encontraron una prevalencia del 6,82% (4,3-25%). En nuestro caso, el porcentaje es mayor que la media, un 15,9%; pero dentro del intervalo de las series descritas.

En cuanto a la multifocalidad oculta o no sospechada mediante las técnicas de imagen previas a la cirugía, en nuestra serie fue de 11,9% (n=88). Ya en el año 1996, nuestro grupo evaluó la multicentricidad no sospechada en la serie inicial de CCR tratado con nefrectomía radical en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, siendo del 11,8%; resultado prácticamente igual al actual<sup>264</sup>. En un estudio del año 2010<sup>265</sup>, Tsivian et al encontraron un 7,9% de multifocalidad oculta o no sospechada y crearon un nomograma para predecir la multifocalidad no sospechada. El tamaño entre 2-4 cm, el sexo masculino, los antecedentes familiares de tumor renal y el subtipo histológico fueron los factores predictivos identificados.

### 5.7.- Tiempo de seguimiento, recurrencia tumoral y factores predictivos de recurrencia

A continuación **evaluaremos la recidiva ocurrida en nuestra serie, así como los factores predictivos de recurrencia.**

Nuestro estudio presenta una media de **seguimiento** de  $126 \pm 65$  (27-292) y una mediana de 113 meses.

En relación a otras series, encontramos una media de seguimiento mayor, ya que en el estudio de Kattan<sup>224</sup>, la media de seguimiento fue de 40 meses (máximo de 123 meses), de 31 meses (máximo de 120 meses) en el estudio de Sorbellini et al<sup>227</sup> y de 5.4 años (64,8 meses) (rango de 0-31 años) en el de Leibovich et al<sup>222</sup>. En relación a los nomogramas más importantes, en el publicado por Zisman (UISS)<sup>230</sup>, la media de seguimiento fue de 37 meses, en el de Karakiewicz del año 2007<sup>235</sup> de 56 meses y de 9,7 años (116,4 meses), con un rango de 1,2 a 372 meses, en el nomograma SSIGN publicado en el año 2002 por Frank et al<sup>233</sup>.

Por lo tanto, exceptuando el estudio de Frank et al (SSIGN), con un seguimiento comparable; nuestra serie presenta un mayor tiempo de seguimiento que las principales publicadas.

En el presente estudio recidivaron el 26,3% de los casos, con una media de tiempo hasta la recidiva de  $31,6 \pm 34,6$  (1-138) meses.

Los resultados son comparables a otros publicados. Por ejemplo en la serie de Leibovich et al<sup>222</sup>, la recidiva ocurrió en el 28,6% de los casos, con una media de tiempo hasta la recurrencia de 37,2 meses (0-300). En la serie de Kattan et al<sup>224</sup> recidivaron el 10,1%, aunque con un tiempo de seguimiento de la serie muy bajo (media de 40 meses). En el estudio de Sorbellini et al<sup>227</sup>, recidivaron un 10,27% de los casos, también con un seguimiento corto.

En cuanto al lugar de la recurrencia, en nuestro estudio, fue principalmente en forma de metástasis a distancia (77,2%), siendo en un único órgano en el 42,5% de los pacientes y siendo una metástasis única en el 25,9% de los casos. El principal órgano afectado fue el pulmón, seguido del hígado y el SNC. Si comparamos estos datos con un estudio publicado en el año 2012<sup>266</sup>, realizado a partir de la base de datos NIS (Nationwide Inpatient Sample), que toma los datos del informe de alta del paciente; encontramos que en dicho estudio un 61% tuvieron una metástasis única; siendo el órgano más afectado el pulmón, seguido del hueso, sistema linfático e hígado. Las diferencias encontradas podrían deberse a la diferente forma de recogida de los datos.

La **supervivencia estimada libre de recidiva (SLR)** en nuestro estudio fue del 84% a los 3 años, 78,6% a los 5 años y 70,9% a los 10 años. Estos datos son comparables a los publicados por Leibovich et al<sup>222</sup>: 86,9% al año, 77,8% los 3 años, 74.1% a los 5 años y 67.1% a los 10 años.

De todas las **variables patológicas analizadas**, la clasificación por tipo histológico fue la única sin significación estadística en la estimación de los porcentajes de SLR. Ello ya ha sido comentado más arriba en la presente discusión.

## 5.8.- Análisis de supervivencia

En cuanto a la **supervivencia cáncer-específica** de la serie, encontramos que es del 88,9% a los 3 años, del 86,2% a los 5 años, del 83,5% a los 7 años, del 79,9% a los 10 años y del 74,1% a los 15 años.

En comparación con los datos del estudio SSIGN score<sup>233</sup> (SCE a 1, 3, 5, 7 y 10 años del 86.6%, 74.0%, 68.7%, 63.8% y 60.0%, respectivamente), nuestro estudio presenta mejores datos de supervivencia; seguramente debido a que en el estudio de Frank et al un 15,8% de los casos presentaban metástasis al diagnóstico.

En el estudio de Karakiewicz et al<sup>235</sup>, con un menor porcentaje de pacientes M+ incluidos en el estudio (12,9%), publicaron una SCE del 89.7%, 83.2%, 74.2% y 67.2% a 1, 2, 5 y 10 años respectivamente.

En la última actualización de nuestra base de datos, 520 pacientes estaban libres de enfermedad (70,8%), 19 casos (2,6%) estaban vivos con enfermedad, 126 (17,2%) casos habían muerto por CCR, 38 (5,2%) por otro tumor y 31 (4,2%) por otras causas. Estos resultados son similares a los que encontramos en la serie de Leibovich<sup>222</sup>; en la que de los casos con recurrencia, 369 pacientes (22.0%) habían muerto por CCR, 23 casos (1,37%) habían muerto de otras causas y 53 pacientes (3,17%) estaban vivos con enfermedad.

## 5.9.- Análisis multivariante de las variables patológicas

El **estudio multivariante** de la recurrencia en función de las variables que iban a ser incluidas en el modelo predictivo a 3,5 y 8 años arroja algunas novedades.

En el **modelo a 3 años**, la diferenciación sarcomatoide, la necrosis tumoral extensa, la afectación ganglionar, los márgenes quirúrgicos positivos y la infiltración vascular fueron factores predictivos independientes de recidiva. Todos ellos son factores conocidos de recurrencia y mortalidad en el CCR; como ha quedado patente en lo referido previamente.

Con respecto a la presencia de márgenes positivos, los resultados en cuanto a recurrencia son dispares. Nuestros datos, sin embargo, están en la línea de lo publicado en algunos estudios recientes: un estudio de 809 casos, con un 1,5% de márgenes afectos, identificó la presencia de márgenes positivos como un factor predictivo independiente de recidiva local<sup>267</sup>. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 23 meses. Sin embargo, ello no tuvo un impacto en la mortalidad.

En el **modelo a 5 años**, el grado de Furhman 3-4, la necrosis tumoral aislada y extensa, los márgenes quirúrgicos positivos y la multifocalidad tumoral fueron las variables predictivas de recurrencia.

Como novedad, describimos por primera vez que la multifocalidad tumoral en la pieza quirúrgica es un factor predictivo independiente de recidiva tumoral. En un estudio multicéntrico del año 2012<sup>268</sup>, la multifocalidad no alcanzó la significación en el estudio multivariado; aunque en dicho artículo, la multifocalidad se relacionaba con características adversas del CCR, como ser sintomático al diagnóstico, la presencia de necrosis tumoral, estadios avanzados y grados mayores.

Otros estudios no consiguieron demostrar que la multifocalidad estuviera relacionada con un peor pronóstico<sup>269 270</sup>.

En el **modelo a 8 años**, el grado de Fuhrman 3-4, la necrosis tumoral aislada y extensa, la afectación ganglionar y los márgenes quirúrgicos fueron las que alcanzaron la significación estadística.

En cuanto a los estudios que han evaluado los factores predictivos de la recurrencia tardía del CCR (más allá de 5 años), Park et al<sup>271</sup> describieron la edad y la PCR elevada en el momento de la cirugía; Ha et al<sup>272</sup> los síntomas al diagnóstico y Brookman-May et al<sup>273</sup> la infiltración linfovascular, el grado de Furhman 3 o 4 y estadios > pT1. Estos últimos autores han creado un modelo pronóstico de recurrencia tardía con un AUC del 70%.

### 5.10.- Comparativa evolutiva de la presencia de las diferentes variables en los tres modelos

Nuestro modelo es el único que establece el peso de cada una de las variables anatomopatológicas en la recidiva a corto plazo (3 años), medio plazo (5 años) y largo plazo (8 años).

De este modo, observamos que **el grado de Fuhrman 3-4** y la presencia de **necrosis aislada (menor del 20%)** mantienen un RR estable en los tres modelos. Ello está en consonancia con lo publicado previamente, ya que en la mayoría de los modelos predictivos publicados aparece el grado como variable<sup>222 224 227 233</sup>. La necrosis tumoral y el grado 3-4 aparecen en el modelo SSIGN<sup>233</sup>, que permite establecer el riesgo de morir por el CCR en una cohorte de pacientes con CCR tipo células claras hasta 10 años tras el tratamiento, manteniendo ambas el peso específico en el modelo predictivo.

La presencia de **márgenes quirúrgicos positivos** gana peso con el paso del tiempo. No existe ningún modelo predictivo que incluya la presencia de márgenes positivos. La mayoría de los márgenes positivos se han dado en los casos de cirugía conservadora de nefronas y de los 25 casos de recidiva tras cirugía parcial, el 92% ha sido local (36,8% en el mismo riñón y 47,4% en el contralateral). Ello podría estar en relación al elevado índice de multifocalidad oculta o no sospechada de la serie y a que incluimos en el análisis 114 casos de tumores tipo papilar. Teniendo en cuenta el lento crecimiento estimado de una neoplasia renal observado en los estudios de vigilancia<sup>274</sup>, en los que con un seguimiento de  $33 \pm 22,6$  meses, la media de crecimiento lineal anual fue de  $0,31 \pm 0,38$  cm con un 23% de casos que no mostró crecimiento alguno; se podría explicar la influencia de los márgenes positivos por el lento crecimiento tumoral y la multifocalidad oculta. Ello podría explicar también que la **multifocalidad** aparezca exclusivamente en el modelo a 5 años; siendo un factor predictivo de recurrencia a medio plazo, pero no a 3 y 8 años.

La presencia de **necrosis extensa** aumenta su peso (RR) con el tiempo. Esto es una novedad, ya que el principal algoritmo pronóstico que incluye la necrosis (SSIGN)<sup>233</sup> solamente tiene en cuenta su presencia. Como ya se ha explicado previamente, el porcentaje de necrosis es un factor independiente de recurrencia descrito. Sin embargo, es la primera vez que se emplea en un modelo predictivo. En nuestro estudio, el RR de recurrencia de la necrosis extensa aumenta progresivamente (8,94 a 3 años, 15,75 a 5 años y 27,3 a 8 años). Se ha postulado que los tumores con elevado porcentaje de necrosis son aquellos en los que el crecimiento tumoral sobrepasa su capacidad de aporte sanguíneo, reflejando una biología agresiva y una rápida proliferación, como demuestran estudios llevados a cabo con Ki-67<sup>275</sup>. Estos hallazgos serían congruentes con lo encontrado en nuestro estudio, siendo un factor importante para predecir recurrencia y aumentando su peso en la ecuación del modelo, siendo el principal factor de recidiva a largo plazo. En un estudio reciente llevado a cabo en pacientes asiáticos, la presencia de necrosis fue el principal factor predictivo de recurrencia tardía (> 5 años)<sup>276</sup>.

La presencia de **afectación ganglionar (pN+)** es un factor importante en los tres nomogramas, aunque el mayor RR lo alcanza a los 3 y 5 años. La afectación ganglionar es un factor clásico aunque solamente Leibovich<sup>222</sup> lo incluye en su modelo predictivo. En los estudios publicados, la presencia de afectación ganglionar está asociada a otros factores de mal pronóstico (diferenciación sarcomatoide, T3/T4, necrosis) y disminuye la supervivencia cáncer-específica a los 3 y 5 años en casos pN1 (52-72% y 21-38%, respectivamente), siendo a 10 años similar a los 5 años (11-29%)<sup>277 278</sup>. Esto último es evidente también en nuestro análisis, donde observamos que la presencia de pN+ aumenta el riesgo de recurrencia de forma fundamental a corto y medio plazo.

La **invasión vascular microscópica** solamente aparece en el modelo predictivo a 3 años, con un RR de 2,08. Ello traduciría que los casos que ya presenten datos de invasión vascular son tumores que muestran una capacidad de

metastatizar precozmente tras la cirugía. Muchos autores piensan que la invasión vascular es un requisito previo para la diseminación metastásica<sup>279</sup>, por lo que ha sido empleado en algunos modelos predictivos. En un estudio que evalúa los factores que predicen un recidiva tumoral tras la nefrectomía antes de los 5 años de seguimiento, la invasión vascular es un factor pronóstico de recurrencia precoz (< 5 años)<sup>280</sup>. Desde el punto de vista molecular, se ha visto que la expresión aumentada en muestras de tejido tumoral humano de p21-Activated kinase 4 (PAK4), una serina/ treonina Kinasa implicada en la reorganización del citoesqueleto y la adhesión y permeación celular predice la recurrencia precoz incluso en los casos de bajo grado y pequeño tamaño<sup>281</sup>.

### 5.11.- Comparativa de nuestro modelo con las series nacionales

En la literatura nacional existen dos tesis doctorales que establecen sendos modelos predictivos en CCR.

La del Dr. J. I. Martínez Salamanca, del año 2011 por a Universidad Autónoma de Madrid<sup>238</sup>, estableció dos modelos predictivos de supervivencia y mortalidad postoperatoria en el CCR con extensión venosa tumoral (trombo venoso). Dado que la población de estudio es diferente de la de nuestro modelo, no realizaremos una comparación.

Si comparamos nuestro modelo con el nomograma propuesto por el Dr. D. Pascual Regueiro en el año 2008 por la Universidad de Zaragoza<sup>237</sup>, sobre una serie de pacientes tratados en el Hospital Miguel Servet, encontramos algunas diferencias. En primer lugar, el número de pacientes incluidos ( $n = 274$ ), con una menor edad media (61,4 años) y una distribución por sexos similar (62,4% varones).

El 36,86% eran fumadores y un 56,6% tenían patología concomitante, datos inferiores a los encontrados por nosotros.

En cuanto a la vía de abordaje quirúrgico, solamente un 0,73% de los casos fue intervenido mediante laparoscopia frente al 39,4% de nuestra serie, a pesar de



ser los dos estudios contemporáneos. La cirugía parcial se realizó en un 18,24% de los casos frente al 19,1% de nuestra serie. Ello podría indicar una introducción al mismo tiempo de la cirugía conservadora renal, pero un uso de la vía laparoscópica más tardía en el hospital Miguel Servet.

El seguimiento de su serie fue inferior al nuestro: media de  $62,1 \pm 46,45$  meses y mediana de 55,8 meses; experimentando recurrencia el 12% de los casos (en comparación con el 26,3% de nuestra serie). Del total de casos, 195 presentaban un seguimiento mínimo de 2 años, 132 de 5 años y 58 casos de 10 años; lo que supone un número de casos muy inferior al nuestro por categoría.

En el nomograma incluyeron las variables: hábito tabáquico si/no, clasificación pT, diferenciación sarcomatoide si/no, hematuria si/no, tamaño tumoral  $> 6,5$  cm si/no y edad  $> 55$  años si/no; estableciendo unos puntos de corte para establecer los pacientes de alto riesgo; con un Índice de concordancia de 0,72.

Por lo tanto, con un número de casos menor, un seguimiento más corto y un menor porcentaje de recurrencia, consiguieron un ajuste de 0,72 de su modelo (que incluye tanto variables patológicas como clínicas), que en comparación con el que nosotros presentamos, aporta una capacidad predictiva inferior.

### **5.12.- Comparativa de nuestro modelo con otros publicados en la literatura**

A continuación procederemos a realizar una comparativa entre nuestro modelo predictivo y los principales algoritmos pronósticos publicados. En la literatura encontramos modelos predictivos de recurrencia y mortalidad. Dado que la supervivencia de los pacientes con enfermedad diseminada es baja, pondremos en relación nuestro modelo con los más importantes.

En la Tabla LXV se especifican las características más importantes de nuestro modelo y los previamente publicados.

Como podemos ver en la tabla, nuestro modelo predictivo es el que mayor tiempo de seguimiento tiene, junto con el SSIGN<sup>233</sup>; por lo que es junto a este último, el de Karakiewicz<sup>235</sup> y el de Brookman-May<sup>273</sup>, uno de los que nos permite calcular la probabilidad de recurrencia y/o mortalidad por encima de los 5 años tras la cirugía. Esto es una ventaja, ya que sabemos que un 10-20%<sup>273</sup> de las recurrencias en los casos de CCR tratados con cirugía se producen más allá de los 5 primeros años de seguimiento. Dada la biología propia del CCR, con aparición de metástasis tardías ( $\geq 5$  años), cualquier modelo predictivo debería ser capaz de predecir la recurrencia a largo plazo.

En cuanto a la predicción de la mortalidad frente a la recurrencia, a nuestro parecer, con el cambio experimentado en la historia natural de la enfermedad metastásica desde la aparición de las nuevas terapias diana; creemos que los nuevos modelos predictivos deberían ir encaminados a predecir la recurrencia. Con las nuevas terapias, la aparición de metástasis ya no es un factor de mortalidad en un corto periodo de tiempo en todos los casos y la complejidad de los tratamientos hace necesario el empleo de modelos predictivos propios de respuesta al tratamiento y mortalidad en el paciente M+.

Por ello, consideramos más útil desde el punto de vista clínico el empleo de modelos predictivos de recurrencia en pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico, como son el nuestro, el de Kattan<sup>224</sup>, Sorbellini<sup>227</sup>, Leibovich<sup>222</sup> y Brookman-May<sup>273</sup>.

Con respecto a estos últimos, los modelos de Sorbellini y Leibovich solamente son aplicables a pacientes con CCR tipo células claras. Consideramos que los modelos predictivos actuales tienen que considerar las tres variantes histológicas más frecuentes del CCR (células claras, papilar y cromóforo); dado que el tratamiento con terapias diana difiere según el tipo histológico y en un futuro necesitaremos conocer el riesgo de recurrencia independientemente del

Tabla LXV: Comparativa de los diferentes modelos predictivos disponibles con el del presente estudio

Estudio	Año	Resultado	T(años)	Forma de predicción	Población	Fuente	Seguimiento (meses)	N	Variables	Exactitud
Kattan <sup>224</sup>	2001	Recurrencia	5	Nomograma	Células Claras				Clinica (incidental/sintomático local o sistémico)	AUC 75%
					Papilar					VI 74
					Cromóforo	Monoinstitucional	40	601	Histología (cromóforo/papilar/células claras)	VE 61-84
Sorbello <sup>227</sup>	2005	Recurrencia	5	Nomograma	Estadio localizado				T año 1997	
									Tamaño tumoral	
					Células Claras				Clinica (incidental/sintomático local o sistémico)	AUC 74%
					Estadio localizado	Monoinstitucional	31	701	Tamaño tumoral Grado de Fuhrman Necrosis Invasión vascular	VI 82 VE 68-79
Leibovich <sup>222</sup>	2003	Recurrencia	10	Grupos de riesgo	Células claras				Estadio T 2002	AUC --
					Estadio localizado				Tamaño tumoral (mayor o menor de 10 cm)	VI 84
						Monoinstitucional	64,8	1671	Grado de Fuhrman	VE 70-80
									Necrosis	
Brookman-May (PRELANE-SCORE) <sup>273</sup>	2013	Recurrencia	> 5	Grupos de Riesgo	Células Claras				Estadio N 2002	AUC 78%
					Papilar				Invasión linfocavascular	VI --
					Cromóforo	Multiinstitucional	105	5009	Gado 3-4	VE --
					Estadio localizado				pT >1	
Zisman UISS <sup>231</sup>	2002	Mortalidad	5	Árbol de decisión	Células Claras				pTNM año 1997	AUC --
					Papilar				ECOG	VI --
					Cromóforo Cualquier estadio	Monoinstitucional	37	814	Grado de Fuhrman	VE 64-86

Karakiewicz <sup>235</sup>	2007	Mortalidad	1, 2, 5 y 10	Nomograma	Células Claras Papilar Cromóforo Cualquier estadio	Multiinstitucional	56	2530	pTNM 2002 Tamaño tumoral Grado de Fuhrman Síntomas (ninguno, local, sistémico)	AUC 86,3% VI -- VE 75-89
Frank SSIGN <sup>233</sup>	2002	Mortalidad	1, 3, 5, 7 y 10	Grupos de riesgo	Células claras Cualquier estadio	Monoinstitucional	116,4	1801	pTNM año 1997 Tamaño tumoral Grado nuclear Necrosis	AUC 83,9% VI 84 VE 75-88
HGUGM 3 años	2015	Recurrencia	3	Probabilidad individual	Células Claras Papilar Cromóforo Estadio localizado	Monoinstitucional	126	626	Grado 3-4 Diferenciación sarcomatoide Necrosis Aislada Necrosis Extensa pN+ Márgenes quirúrgicos + Invasión vascular	AUC 88,2% VI 88,3% VE --
HGUGM 5 años			5	Probabilidad individual	Células Claras Papilar Cromóforo Estadio localizado	Monoinstitucional	126	500	Grado 3-4 Diferenciación sarcomatoide Necrosis Aislada Necrosis Extensa pN+ Márgenes quirúrgicos + Multifocalidad	AUC 88,7% VI 85% VE --
HGUGM 8 años			8	Probabilidad individual	Células Claras Papilar Cromóforo Estadio localizado	Monoinstitucional	126	357	Grado 3-4 Necrosis Aislada Necrosis Extensa pN+ Márgenes quirúrgicos +	AUC 86,9% VI 84% VE --

tipo histológico. En este sentido, solamente el nuestro, el de Kattan<sup>224</sup> y del de Brookman-May<sup>273</sup> son aplicables en predicción de recurrencia en los tres subtipos anatomopatológicos.

En cuanto a la forma de predicción, nuestro modelo es el único que se basa en una fórmula matemática directa, asignando a cada paciente una probabilidad individual de recidiva. Los demás estudios emplean la clasificación de los pacientes según grupos de riesgo o nomogramas. Aunque los nomogramas también dan una probabilidad para cada individuo, son más difíciles de manejar en la práctica clínica diaria. El empleo de fórmulas matemáticas, ya disponibles para otros tumores (cáncer de próstata en MSKCC) facilita el cálculo en un entorno clínico a través de la generación de herramientas de software específicas.

En relación a la fuente de los datos y el número de casos, es variable según los estudios. Únicamente en 2 modelos la fuente es multiinstitucional<sup>235 273</sup>. El número de casos es variable, con un rango entre 601 y 5009 pacientes, estando nuestra N dentro del intervalo de las diferentes series.

Si analizamos las variables incluidas en el modelo, el nuestro es el único que se basa exclusivamente en variables anatomopatológicas habituales sin tener en cuenta la TNM. Algunos estudios emplean el ECOG y los síntomas al diagnóstico<sup>224 227 231 235</sup>, lo que puede dificultar su reproducibilidad, dado que la valoración de los síntomas sin el uso de escalas puede introducir sesgos.

Por otra parte, el resto se basan en parámetros histológicos y la TNM. La clasificación TNM va cambiando con el paso del tiempo, por lo que los modelos que emplean dicha clasificación quedan obsoletos con los cambios de la misma [por ejemplo, Kattan et al<sup>224</sup>, Frank et al<sup>233</sup> (SSIGN) y Zisman et al<sup>231</sup> (UISS) emplean la TNM de 1997; y Karakiewicz<sup>235</sup>, Sorbellini<sup>227</sup> y Leibovich<sup>222</sup> la del año 2002]. Nuestro estudio es el único que no incluye la TNM, una clasificación sujeta a modificaciones en el tiempo, en las variables del modelo.

En cuanto al AUC conseguida por los diferentes modelos, alcanzamos la mayor de todos (88,2% a 3, 88,7% a 5 y 86,9% a 8 años), por encima de la de Frank et al (SSIGN)<sup>233</sup>, que era el que mayor AUC había conseguido hasta la fecha (83,4%). Por lo tanto, nuestro modelo es el que alcanza una mayor capacidad predictiva de todos.

Sin embargo, el presente estudio tiene las siguientes limitaciones:

- Es retrospectivo.
- Es monoinstitucional.
- Los datos no han sido revisados por un patólogo de referencia externo único.
- Cubre un amplio espacio de tiempo, por lo que los datos de los pacientes más antiguos de la serie pueden haber introducido algún sesgo.
- No hemos realizado una validación externa del modelo.
- Algunas variables, como la multifocalidad y el porcentaje de necrosis del tumor, pueden ser difíciles de establecer por los patólogos en un estudio convencional de las muestras.
- Su uso requiere del desarrollo de herramientas de software para el cálculo de la probabilidad individual, lo cual podría dificultar su implantación fuera del ámbito investigacional o de una consulta clínica monográfica de CCR.



## **6. CONCLUSIONES**





La realización del presente trabajo de investigación clínica y el análisis crítico de sus resultados permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. Se han identificado como variables predictoras independientes de recidiva en los 3 modelos predictivos (a 3, 5 y 8 años): el grado 3-4 de Fuhrman, la necrosis (tanto aislada como extensa), la afectación ganglionar (pN+) y la afectación de los márgenes quirúrgicos de resección. La diferenciación sarcomatoide solo a los 3 y 5 años, la infiltración vascular solo a los 3 años y la multifocalidad solo a los 5 años.
2. La necrosis extensa y los márgenes quirúrgicos afectados ganan peso (RR) en el modelo predictivo con el paso del tiempo. En cambio, la diferenciación sarcomatoide pierde peso y la afectación ganglionar aumenta su peso a los 5 años para disminuir a los 8 años.
3. El modelo predictivo desarrollado nos permite estimar la recidiva con una capacidad predictiva (área bajo la curva) del 88,2% a los 3 años, del 88,7% a los 5 años y del 86,9% a los 8 años.
4. Implementando el modelo predictivo en Excel se ha creado una herramienta informática que nos permitirá su aplicabilidad clínica.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 15: 2893-917.
2. Ljunberg B, Campbell SC, Cho HY, Jacqim D, Lee JE, Weikert S et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 60: 615-21.
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 765-81.
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008; 101: 949-58.
5. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmesn V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 134-89.
6. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cancer stage migration: analysis of the National cancer database. *Cancer*. 2008; 11: 78-83.
7. Asociación Española de Urología [sede web]. Madrid: Asociación Española de Urología [acceso 10 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.aeu.es/UserFiles/ESTUDIO\\_INCIDENCIA\\_TM\\_RENALES.pdf](http://www.aeu.es/UserFiles/ESTUDIO_INCIDENCIA_TM_RENALES.pdf).
8. Chow WD, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer*. 2008; 44: 1345-89.
9. Hunt JD, van der Hel OL, Mc Millan GP, Boffeta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005; 114: 288-301.
10. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zahwlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371: 569-78.
11. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A et al. Body size index and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 268-77.
12. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006; 118: 728-38.
13. Chow WH, Gridley G, Fraumeni Jr JF, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1305-11.
14. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 439-46.
15. Miller LR, Soffer O, Nasser VH, Kutner MH. Acquired renal cystic disease in end stage renal disease: an autopsy study of 155 cases. *Am J Nephrol*. 1989; 9: 322-8.
16. Port FK, Ragheb NE, Schwartz SH, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 1989; 14: 119-23.
17. Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int*. 2010; 105: 620-7.
18. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pretransplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int*. 2002; 61: 2201-9.

19. Kasike BL, Snyder JJ, Gilberston DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004; 4: 905-13.
20. Zuchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncology*. 2007; 18: 596-600.
21. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 1453-7.
22. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF, Leibovich BC, Cantor KP. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 42-8.
23. Armstrong B, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010; 7: 245-57.
24. Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Bernstein L, van den Brandt PA et al. Intakes of fruit, vegetables and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 1730-9.
25. Wolk A, Larrson SC, Johansson JE, Ekman P. Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. *JAMA*. 2006; 296: 1371-6.
26. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 296: 1371-6.
27. Lew JQ, Chow WH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. 2011; 104: 537-41.
28. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 932-40.
29. Lee JE, Giovannucci E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Willet WC, Curhan GC. Total fluid intake and use of individual beverages and risk of renal cell cancer in two large cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 1204-11.
30. Kelsh MA, Alexander DD, Mink PJ, Mandel JH. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2010; 21: 95-102.
31. Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*. 2010 ;70: 6527-36.
32. Mundt KA, Birk T, Burch MT. Critical review of the epidemiological literature of occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003; 76: 473-91.
33. Seldén AI, Ahlborg Jr G. Cancer morbidity in Swedish dry-cleaners and laundry workers: historically prospective study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011; 84: 435-43.
34. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med*. 2011; 68: 723-8.
35. Sali D, Boffetta P. Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 37-47.
36. Karami S, Boffetta P, Brennan P, Stewart PA, Zaridze D, Matveev V et al. Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. *J Occup Environ Med*. 2011; 53: 218-23.

37. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Orcutt ML, Stakouse T, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260: 1317-20.
38. Decker HJ, Eidt EJ, Bieger J. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer genet Cytogenet*. 1997; 93: 74-83.
39. Gallou C, Joly D, Mejean A, Staroz F, Martin N, Tarlet G, et al. Mutations of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: definition of a risk factor for VHL patients to develop a RRC. *Human Mutat*. 1999; 13: 464-75.
40. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O<sub>2</sub>-sensing protein hidroxilases, hypoxia-inducible transcriptions factors and O<sub>2</sub>-regulated gene expression. *FASEB J*. 2002; 16: 1151-62.
41. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*. 2003; 9: 677-84.
42. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992; 359: 843-5.
43. Bardos JI, Ashcroft M. Hipoxia-inducible factor-1 and oncogenic signalling. *Bioassays*. 2004; 26: 262-9.
44. Kaelin WG Jr, Maher ER. The VHL tumor-suppressor gene paradigm. *Trends Genet*. 1998; 14: 423-6.
45. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV. Von Hippel-Lindau disease (REVIEW). *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 265-72.
46. Verdorfer I, Hobisch A, Hittmair A, Duba HC, Barsch G, Utermann G et al. Cytogenetic characterization of 22 human renal cell carcinomas in relation to a histopathological classification. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999; 111: 61-70.
47. Bernues M, Casadevall C, Miró R, Caballin MR, Gelabert A, Ejarque MJ et al. Analysis of 3p allelic loses in renal cell carcinomas: comparison with cytogenetic results. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 107: 121-4.
48. Van der Berg A, Buys CH. Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell cancer development. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997; 19: 59-76.
49. Wang N, Perkins KL. Involvement of band 3p14 in t(3,8) hereditary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984; 11: 479-81.
50. Dal Cin P, Li FP, Prout GR Jr, Huben RP, Limon J, Ferti-Passantonopoulou A et al. Involvement of chromosomes 3 and 5 in renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 35: 41-6.
51. Gaugler B, Brouwenstijn N, Vantomme V, Szikora JP, Van der Spek CW, Patard JJ et al. A new gene coding an antigen recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a human renal carcinoma. *Inmunogenetics*. 1996; 44: 323-30.
52. Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D et al. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic cancer. *Cancer Res*. 2006; 66: 2000-1.
53. Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2011; 16(Suppl 2): 4-13.
54. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M et al. Novel mutations of the MET protooncogen in papillary renal carcinomas. *Oncogene*. 1999; 18: 2343-50.



55. Kovacs G. Molecular cytogenetics of renal cell tumors. *Adv Cancer Res.* 1993; 62: 89-114.
56. Pfaffenroth EC, Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8: 779-90.
57. Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumors which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 2231-9.
58. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am.* 2008; 35: 563-72.
59. Linehan WM. Genetic basis of bilateral renal cancer: implications of evaluation and management. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3731-3.
60. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 876-82.
61. Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A et al. Folliculin encoded by BHD gene interacts with binding protein, FNIP1 and AMPK, and is involved in AMPK and mTor signalling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 15552-7.
62. Shaw RJ, Cantley LC. Ras PI(3)K and mTOR signalling controls tumor cell growth. *Nature.* 2006; 441: 442-30.
63. Baldo P, Cecco S, Giacomini E, Lazzarini R, Ros B, Marastoni S. mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy. *Curr Cancer Targets.* 2008; 8: 647-65.
64. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol.* 2005; 16: 525-37.
65. Arai K, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4: 58-73.
66. Rogenhofer S, Kahl P, Mertens P, Hauser S, Hartmann W, Büttner R et al. Global histone H3 lysine 27 (H3K27) methylation levels and their prognostic relevance in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011; 109: 459-65.
67. Mostofi F. Histologic typing of kidney tumors: International Histological Classification of tumours, nº. 25. World Health Organization, (1981 Geneva).
68. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological histopathological elements and their use for diagnosis. *Pathol Res Pract.* 1986; 181: 125-43.
69. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *The Journal of Pathology.* 1997; 183: 131-3.
70. Eble JN, Sauter G, Epstein JI. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
71. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D et al. The ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1469-89.
72. Grignon DJ, M Che. Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med.* 2005; 25: 634-43.
73. Pkim MK, Kim S. Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2002; 24: 203-10.

74. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and Cd10 in the differential diagnosis renal neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 203-10.
75. Yoshida SO, Imam A, Olson CA, Taylor CR. Proximal renal tubular surface membrane antigens identified in primary and metastatic renal cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1986; 110: 825-832.
76. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma. World Health Organization Classification of tumours. Tumors of the Urinary System and Male genital organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). IARC Press: Lyon 2004. Chap 1,pp: 27-29.
77. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol*. 1997; 10: 537-44.
78. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzi. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med*. 2005; 25: 247-57.
79. Störkel S, Martinoni G, van der Berg E. Chromophobe renal cell carcinoma. . World Health Organization Classification of tumours. Tumors of the Urinary System and Male genital organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). IARC Press: Lyon 2004. Chap 1,pp: 30-31.
80. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchow Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1985; 48: 207-17.
81. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe renal cell carcinoma and its variants- a report of 32 cases. *J Pathol*. 1988; 155: 277-287.
82. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and renal cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131: 1290-7.
83. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Sem Diagn Pathol*. 1998; 15: 54-67.
84. Orsola A, Trias I, Raventos CX, Español I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting duct carcinoma displays similar characteristics with upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *Urology*. 2005; 65: 49-54.
85. Fleming S, Lewi HJ. Collecting duct carcinoma of the Kidney. *Istopathology*. 1986; 10: 1131-41.
86. Husillos A, Herranz F, Subirá D, Lledó E, Molina R, Hernández C. Carcinoma de células renales del túbulo colector. *Actas Urol Esp*. 2011; 35: 368-71.
87. Davis CJ. Renal medullary carcinoma. World Health Organization Classification of tumours. Tumors of the Urinary System and Male genital organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). IARC Press: Lyon 2004. Chap 1,pp: 35.
88. Davis CJ jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19: 1-11.
89. Rodríguez-Jurado R, González-Crussi R. Renal medullary carcinoma. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *J Urol Pathol*. 1996; 4:196-203.
90. Eble JN. Multilocular cystic renal cell carcinoma. World Health Organization Classification of tumours. Tumors of the Urinary System and Male genital organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). IARC Press: Lyon 2004. Chap 1,pp: 26.

91. Eble JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma and cystic hamartoma of the renal pelvis. *Semin Diagn pathol.* 1998; 15: 2-20.
92. Murad T, Komaiko W, Oyasu R, Bauer K. Multilocular cystic renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1991; 9: 633-637.
93. Parwani AV, Hussain AN, Epstein JI, Beckwith JB, Argani P. Low grade mixoid renal epithelial neoplasms with distal nephron differentiation. *Hum Pathol.* 2001; 32: 506-12.
94. Srigley JR, Eble JN, Grignon DJ, Hartwick RWJ. Unusual renal cell carcinoma (RCC) with prominent spindle cell change possibly related to the loop of Henle. *Mod Pathol.* 1999; 12: 107.
95. Eble JN. Renal cell carcinoma, unclassified. World Health Organization Classification of tumours. Tumors of the Urinary System and Male genital organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). IARC Press: Lyon 2004. Chap 1, pp: 47.
96. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 275-84.
97. Mian BM. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol.* 2002; 167: 65-70.
98. Shuch B. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol.* 2012; 109: 1600-6.
99. Baer SC, Ro JY, Ordonez NG, Maiese RL, Loose JH, Grignon DG et al. Sarcomatoid collecting duct carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Hum Pathol.* 1993; 24: 1017-22.
100. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 435-41.
101. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002; 7: 135-40.
102. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol.* 2006; 176: 896-9.
103. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). *Campbell-Walsh Urology.* Philadelphia: WB Saunders, 2007: p. 1565-1638.
104. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *HJ Urol.* 2003; 170: 1742-6.
105. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV et al. Chronic Kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 735-40.
106. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology.* 2005; 236: 441-50.
107. Correas JM, Tranquant F and Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *J Radiol.* 2009; 90: 123-38.

108. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney cancer lesions. *Eur J Radiol.* 2007; 64: 231-8.
109. Song C, Bang J, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 181: 48-53.
110. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol.* 2007; 62: 295-301.
111. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int.* 2005; 95: 939-42.
112. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology.* 1985; 154: 709-15.
113. Janus CL, Mandelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1991; 32: 69-118.
114. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, Sanda MG, DeWolf WC. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology.* 2008; 71: 74-51.
115. Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR.* 2009; 30: 326-51.
116. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology.* 2009; 74: 535-9.
117. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 103: 615-9.
118. Heidenreich A, Ravery V, European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol.* 2004; 22: 307-15.
119. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993; 150: 1112-4.
120. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol.* 1991; 64: 683-9.
121. Henriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1992; 26: 363-6.
122. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 735-40.
123. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU int.* 2000; 85: 14-8.
124. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, Leroy AJ, Farrow GM et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determinate the nature of solid renal masses in adults. *J Urol.* 2003; 169: 71-4.
125. Remzi M, Marberger M. Renal Tumor Biopsies for evaluation of small tumors: why, in whom and how?. *Eur Urol.* 2009; 55: 359-67.

126. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol*. 2008; 180: 2333-7.
127. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G et al. TNM staging of renal cell carcinoma: workgroup nº 3. Union International contre le cancer (UICC) and the American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer*. 1997; 80: 992-3.
128. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol*. 2005; 173: 1889-92.
129. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T et al. Multiinstitutional European Validation of the 2002 staging-system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104: 968-74.
130. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7<sup>th</sup> Edition. UICC International Union against cancer. 2009; 255-257.
131. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal invasion or distant metastases. *J Urol*. 2009; 181: 2027-32.
132. Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A et al. Perinephric and renal sinus fat invasion in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*. 2009; 103: 1349-54.
133. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a?. *J Urol*. 2005; 173: 918-21.
134. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol*. 2003; 169: 899-903.
135. Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2009; 55: 452-9.
136. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millan I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *Eur Urol*. 2011; 59: 120-7.
137. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer*. 2005; 104: 53-60.
138. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2006; 49: 324-31.
139. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Duclos A, Jolivet-Tremblay M et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*. 2009; 103: 899-904.
140. Butker BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995; 45: 34-40.
141. Gratze C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy, open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 104: 470-5.

142. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumours—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?. *J Urol*. 2009; 181: 55-61.
143. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009; 115: 1465-71.
144. Thompson RH, Boorjian SA, Lhose CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008; 179: 468-71.
145. Pignot G, Bigot P, Bernhard JC, Bouliere F, Bessede T, Bensalah K et al. Nephron-sparing surgery is superior to radical nephrectomy in preserving renal function benefit even when expanding indications beyond the traditional 4-cm cutoff. *Urol Oncol*. 2014; 32: 1024-30.
146. Dash A, Vickers AJ, Schachter LR, Bach AM, Snyder ME, Russo P. Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int*. 2006; 97: 939-45.
147. Crépel M, Jeldres C, Perrotte P, Capitanio U, Isbarn H, Shariat SF et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assesment. *Urology*. 2010; 75: 271-5.
148. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumours more than 4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology*. 2009; 73: 1077-82.
149. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol*. 2008; 22: 953-7.
150. Marszalek M, Meixi H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*. 2009; 55: 1171-8.
151. Verhoest G, Patard J, Oger E, Rioux-Leclercq N, Peyronnet B, Bessède T et al. Predictive factors of chronic kidney disease stage V after partial nephrectomy in a solitary kidney: a multi-institutional study. *Urol Oncol*. 2013; 18: 25-28.
152. Aron M, Koenig P, Kaouk JH, Nguyen MM, Desai MM, Gill IS. Robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a matched-pair comparison from a high volume centre. *BJU Int*. 2008; 102: 86-92.
153. Hemal AK, Kume A, Kumer R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*. 2007; 177: 862-6.
154. Peng B, Zheng JH, Xu DF, Ren JZ. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: a comparison of clinical outcomes. *Academic Journal of Second Military University*. 2006; 27:1167-9.
155. Nadler RB, Loeb S, Clemens JQ, Batler RA, Gonzalez CM, Vardi IY. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors. Is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach?. *J Urol*. 2006; 175: 1230-3.
156. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology*. 2004; 64: 919-24.



157. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2009; 27: 89-94.
158. Soga N, Kato M, Masui S, Nishikawa K, Hasegawa Y, Yamada Y, et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. *Int J Urol.* 2008; 15: 1018-21.
159. Lane BR, tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 181: 2430-6.
160. Blom JH, Van Poppel, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Pijck L et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: final results of European Organization and treatment of cancer (EORTC) randomized phase 3 Trial 30881. *Eur Urol.* 2009; 55: 28-34.
161. May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Preoperative renal artery embolization does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2009; 82: 724-31.
162. Subramanian VS, Stepherson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena cava thrombi. *Urology.* 2009; 74: 154-9.
163. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007; 80: 96-102.
164. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications and outcome. *Urology.* 2004; 64: 909-13.
165. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M et al. Interventional management of hypervascular osseous metastases: role of embolotherapy before orthopaedic tumor resection and stabilization. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191: 240-7.
166. Forauer AR, kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2007; 46: 1012-18.
167. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS et al; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010; 58: 398-406.
168. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, Weight CJ, Hernandez AV, Larson BT et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010; 116: 3119-26.
169. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignaut S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007; 109: 1763-8.
170. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004; 100: 738-45.
171. Jewett MA; Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011; 60: 39-44.
172. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2011; 118: 997-1006.

173. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 200: 461-6.
174. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int*. 2007; 99: 395-8.
175. Gallioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus calmette-guerin: five year results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1996; 77: 2560-6.
176. Clark JI, Atkins MB, Urban WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3133-40.
177. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 425-31.
178. Messing EM, Manola J, Wilding G, Probert K, Fleischmann J, Crawford ED et al; Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1214-22.
179. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A et al; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*. 2005; 92: 843-6.
180. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 594-9.
181. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: ECOG-ACRIN Cancer Research Group. NCT00326898: Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma). 2006. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00326898>.
182. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: Pfizer CT.gov Call Center. NCT00375674: A Clinical Trial Comparing Efficacy And Safety Of Sunitinib Versus Placebo For The Treatment Of Patients At High Risk Of Recurrent Renal Cell Cancer S-TRAC. 2006. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375674>.
183. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: Medical Research Council. EUCTR2006-006079-19-GB: A Phase III Randomised Double-blind Study Comparing Sorafenib With Placebo In Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse – SORCE. 2007. Disponible en: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006079-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006079-19).



184. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: Southwest Oncology Group. NCT01120249: Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery. 2011. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01120249>.
185. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: Jonsson Comprehensive Cancer Center. NCT00087022: A Randomized, Double Blind Phase III Study To Evaluate Adjuvant cG250 Treatment Versus Placebo In Patients With Clear Cell RCC And High Risk of Recurrence (ARISER). 2004. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00087022>.
186. International Clinical Trials Registry Platform. World Health Organization: NCT01235962: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects With Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy. 2010. Disponible en: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-020965-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020965-26).
187. Haas NB, Magnolia J, Uzzo RG, Atkins MB, Wilding G, Pins M et al. Initial results from ASSURE (E2805): adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(Suppl 7): 403.
188. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004; 171: 1071-6.
189. Dabestani S, Hofmann F, Marconi L, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67: 913-24.
190. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011; 117: 2873-82.
191. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int*. 2007; 79: 145-51.
192. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 431: 187-92.
193. Ruys AT, Tanis PJ, Iris ND, van Duijvendijk P, Verhoef C, Porte RJ et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 1932-8.
194. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48: 1389-93.
195. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, Bledsoe T, Sheplan LJ, Reddy CA et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*. 2012; 2: 95-100.
196. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Jan;(1): CD001425.
197. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289-96.

198. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 688-96.
199. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2530-40.
200. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8.
201. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
202. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 655-63.
203. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G, D'Amico A, Piloni S, Rubilotta E et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int.* 2001; 67: 130-4.
204. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 957-60.
205. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2763-71.
206. Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 176: 1332-7.
207. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer.* 2005; 104: 511-20.
208. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol.* 2003; 170: 768-72.
209. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, Poggio M, Scoffone C et al. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004; 46: 472-6.
210. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004; 46: 331-5.
211. Van-Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognostic factor after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1997; 158: 45-9.
212. Bonsib SM, Gibson D, Mhoon M, Greene GF. Renal sinus involvement in renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 451-8.
213. Song T, Yin Y, Liao B, Zheng S, Wei Q. Capsular invasion in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Urol Oncol.* 2013; 31: 1321-6.

214. Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kaplan M, Oz-Puyan F, Karagol H, Ibis K et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma: Trakya University experience from Turkey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 19: 656-63.
215. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Correlation between symphom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eurol Urol*. 2003; 44: 226- 32.
216. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*. 2002; 7: 135-40.
217. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007; 110: 543-50.
218. Yaicioglu O, Toberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinical based model. *Urology*. 2001; 58: 141-5.
219. Cindolo L, de a Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V et al. A preoperative clinical prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2003; 92: 901-5.
220. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol*. 2008; 179: 2146-51, discusion 2151.
221. Brookman-Amissah S, Kendel F, Spivak I, Pflanz S, Roigas J, Klotz T, May M. Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 103: 1375-80.
222. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003; 97: 1663-71.
223. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kampel-Kettner K, Rehak P et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell carcinoma at a single European centre applying routine pathology. *J Urol*. 2011; 186: 1773-7.
224. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001; 166: 63-7.
225. Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer*. 2006; 107: 2604-8.
226. Liu Z, Lv J, Ding K, Fu Q, Cao Q, Wang F. Validation of the current prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy in Chinese population: a 15-year single centre experience. *Int J Urol*. 2009; 16: 268-73.
227. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzi M et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell carcinoma. *J Urol*. 2005; 173: 48-51.
228. Tan MH, Li H, Choong CV, Chia KS, Toh CK, Tang T et al. The Karakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011; 117: 5314-24.
229. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN, Uzzo RG. Evaluating overall survival and competing risk of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 311-7.

230. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1649-57.
231. Zisman A, Pantuck AJ, Wiedner J, Chao DH, Dorey F, Said JW et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4559-66.
232. Martella O, Galatioto GP, Necozone S, Pomato R, Vicentini C. Integrated staging for conventional renal cell carcinoma: a comparison of two prognostic models. *Arch Ital Urol Androl*. 2011; 83: 121-7.
233. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002; 168: 2395-400.
234. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, Sheinin Y, Kuntz SM, Eckel-Passow JE et al. Development and evaluation of BIOScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009; 115: 2092-103.
235. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1316-22.
236. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Isbarn H, Jeldres C, Perrotte P et al. Conditional survival predictions after nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009; 182: 2607-12.
237. Pascual Regueiro D. Carcinoma de células renales. Modelo predictivo de progresión [tesis doctoral]. Zaragoza: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza; 2008.
238. Martínez Salamanca JI. Modelo predictivo para la supervivencia y la mortalidad perioperatoria en pacientes con carcinoma renal y extensión venosa tumoral (Estudio Internacional Multi-institucional). Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
239. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 273-8.
240. Nuttal M, van der Mulen J, Emberton M. Charlson scores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59: 265-73.
241. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Ed 7ª. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2009. p. 255-57.
242. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240: 205-13.
243. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 289-96.
244. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi Ch et al. Prognostic factor for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5794-9.

245. Aguayo Canela M. Cómo hacer una regresión logística con SPSS® “paso a paso”. (I). Docuweb Fabis. En [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres\\_log\\_1r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres_log_1r.pdf).
246. Aguayo Canela M, Lora Mongue E, “Cómo hacer una regresión logística binaria “paso a paso” (II): análisis multivariante. Docuweb Fabis. En [http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion\\_logistica\\_2r.pdf](http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/regresion_logistica_2r.pdf).
247. Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz M<sup>a</sup>J, Gil Martínez P, García de Jalón A et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. Arch Esp Urol. 2006; 59: 989-1000.
248. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, size, grade n necrosis (SSIGN) Score for clear-cell carcinoma in a single center applying routine pathology. Eur Urol. 2010; 57: 102-11.
249. Kutikov A, Egleston BL, Canter D, Saldone MC, Wong YN, Uzzo RG. Competing Risks of Death in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Comorbidity Based Model. J Urol. 2012; 188: 2077-83.
250. Pattard JJ, Rodríguez A, Rota M, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. BJU Int. 2002; 90: 258-63.
251. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. J Urol. 2004; 172: 863-6.
252. Clayman R, Kavoussi L, Soper N, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD et al: Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol. 1991; 146: 278-82.
253. Escribano G, Díez-Cordero JM, Durán R et al. Nefrectomía laparoscópica. Actas Urol Esp. 1993; XVII(5) supl.: Congreso Nacional de Urología, V-99.
254. Leibovich BC, Loshe CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML et al. Histological subtype is and independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol. 2010; 183: 1309-15.
255. Keegan KA, Schupp CW, Chaime K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol. 2012; 188: 1309-15.
256. Patard JJ, Leray E, Rioux-leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol. 2005; 23: 2763-71.
257. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int. 2009; 103: 1496-500.
258. Such B, Bratslavsky G, Shih J, Vourganti S, Finley D, Castor B et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. BJU Int. 2012; 109: 1600-6.
259. Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, Blanca-Pedregosa A, López-Beltrán A, Requena-Tapia MJ. Prognostic value of microvascular invasion in predicting survival in renal cell carcinoma. Actas Urol Esp. 2013; 37: 504-12.
260. Martin Marszalek AB, Marco Carini C, Piotr Chlosta D, Jeschke K, Kirkali Z, Knüchel R et al. Positive Surgical Margins After Nephron-Sparing Surgery. Eur Urol. 2012; 61: 757-63.



261. Kattle T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol.* 2009; 181: 1558-64.
262. Katz MD, Serrano MF, Grubb RL III, Skolarus TA, Gao F, Humphrey PA et al. Percent microscopic tumor necrosis and survival alter curative surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2010; 183: 909-14.
263. Sorbellini M, Bratslavsky G. Decreasing the indications for radical nephrectomy: a study of multifocal renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2012; 2: 84.
264. Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Verdú Tartajo F, Diez Nau D, Rascón JJ, Moncada Iribarren I et al. Multicentricity in renal adenocarcinoma: its incidence and the therapeutic implications. *Actas Urol Esp.* 1996; 20: 22-9.
265. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Madden JF, Bratslavsky G et al. Predicting Occult Multifocality of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2010; 58: 118-26.
266. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012; 23: 973-80.
267. Bernhard J-C, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, Bellec L et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2010; 57: 1080-6.
268. Siracusano S, Novara G, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M et al. Prognostic role of tumour multifocality in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012; 110: 443-8.
269. Lang H, Lindner V, Martin M, Letourneux H, Roy C, Saussine C et al. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004; 45: 749-53.
270. Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW et al. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol.* 2004; 171: 615-20.
271. Park YH, Baik KD, Lee YJ, Ku JH, Kim HH, Kwak C. Late recurrence of renal cell carcinoma >5 years after surgery: clinicopathological characteristics and prognosis. *BJU Int.* 2012; 110: 553-8.
272. Ha YS, Park YH, Kang SH, Hong SH, Hwang TK, Byun SS et al. Predictive factors for late recurrence in patients with stage T1 clear cell renal cell carcinoma: a multiinstitutional study. *Clin Genitourin Cancer.* 2013; 11: 51-5.
273. Brookman-May S, May M, Shariat SF, Hong SH, Hwang TK, Byun SS et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project). *Eur Urol.* 2013; 64: 472-7.
274. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer.* 2012; 11: 997-1006.
275. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME et al. Clinicopathological and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005; 103: 2517-25.

276. Son HS, Jeon SH, Chang SG. Factors affecting the time to recurrence after radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 2013; 54: 744-9.
277. Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009; 103: 33–7.
278. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004; 172: 465–9.
279. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Groselj-Strele A, Kampel-Kettner K et al. Prognostic Value of the Leibovich Prognosis Score Supplemented by Vascular Invasion for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2012; 187: 834-39.
280. Bozkurt O, Inanc M, Hacibekiroglu I, Esbah O, Seker M, Ulas A et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of patients according to recurrence time after radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: a multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *Anticancer Res.* 2014; 34: 4463-70.
281. Liu W, Yang Y, Liu Y, Liu H, Zhang W, Xu L et al. p21-Activated kinase 4 predicts early recurrence and poor survival in patients with nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2015; 2: 1078-439.